(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년11월28일
(11) 등록번호 10-1680390
(24) 등록일자 2016년11월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7001954
(22) 출원일자(국제) 2009년06월25일
심사청구일자 2014년04월01일
(85) 번역문제출일자 2011년01월25일
(65) 공개번호 10-2011-0057122
(43) 공개일자 2011년05월31일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2009/001605
(87) 국제공개번호 WO 2009/156737
국제공개일자 2009년12월30일
(30) 우선권주장
0906579.8 2009년04월16일 영국(GB)
61/075,538 2008년06월25일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2002055083 A1

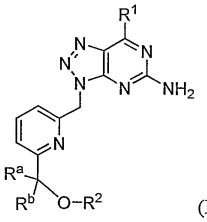
(73) 특허권자
베르날리스 (알 앤드 디) 리미티드
영국 버크셔 알지41 5알디 워킹햄 위너쉬 와피데일 로드 버크셔 플레이스 100
(72) 발명자
뱀포드, 사만다, 제인
영국 알지41 5유에이 위너쉬 리딩 로드 613 오우크딘코트 베르날리스 (알 앤드 디) 리미티드
길레스피, 로저, 존
영국 알지41 5유에이 위너쉬 리딩 로드 613 오우크딘코트 베르날리스 (알 앤드 디) 리미티드
토드, 리차드, 시몬
영국 알지41 5유에이 위너쉬 리딩 로드 613 오우크딘코트 베르날리스 (알 앤드 디) 리미티드
(74) 대리인
특허법인원전

전체 청구항 수 : 총 37 항 심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 **트리아졸로 [4,5-D] 피리미딘 유도체들 및 이들의 퓨린 수용체 안타고니스트로서의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 퓨린 수용체 아고니스트들로서 작용할 수 있는 화학식 (I)의 화합물들, 상기 화합물들을 포함하는 약학 조성물들, 및 상기 화합물의 제조방법들을 개시한다. 상기 화합물들 및 조성물들은 퓨린 수용체 과다기능항진(hyperfunctioning)에 관련된 장애들의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.



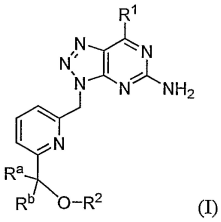
(I)

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물, 이의 호변체, 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:



(I)

식 중,

R^1 은 페닐 또는 헤테로아릴이고, 여기에서 상기 페닐 또는 상기 헤테로아릴기는 알킬, 알콕시, 할로 또는 -CN으로 임의치환될 수 있고;

R^a는 H 또는 알킬이고;

R^b는 H 또는 알킬이고;

또는 R^a 및 R^b 는 그들이 부착된 원자와 함께, 3 내지 8원의 포화 또는 부분적으로 포화된 탄화수소 고리를 형성하거나, 또는 O, N(R^3) 및 S로부터 선택된 고리를 포함하는 4 내지 8원의 포화 또는 부분적으로 포화된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

R^2는 H, 알킬 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기에서 상기 알킬은 할로, 알콕시 또는 헤테로시클로알킬로 임의치환될 수 있고;

단, R^1이 푸란-2-일 또는 5-메틸-푸란-2-일이고, R^a 및 R^b가 모두 H인 경우, R^2는 할로, 알콕시 또는 헤테로시클로알킬에 의해 치환된 헤테로시클로알킬 및 알킬로부터 선택되고;

R^3은 H 또는 알킬이고;

여기에서, 헤테로아릴은 N, N(R^4), S 및 O로부터 선택된 하나 또는 두 개의 고리 원들을 포함하는, 5 또는 6원 방향족 고리이고;

알킬 또는 알콕시기의 알킬기는 10개 까지의 탄소원자들을 포함하는 선형 또는 분지된 포화 탄화수소이고;

헤테로시클로알킬은 C-연결된 또는 N-연결된 3 내지 10원의 비방향족, 모노시클릭 고리이고, 여기에서 상기 헤테로시클로알킬 고리는 N, N(R^4), $S(O)_q$ 및 O로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 고리 원들을 포함하고;

R^4는 H 또는 알킬이고;

q는 0, 1 또는 2이다.

청구항 2

제 1항에 있어서, R^1은 페닐, 2-푸라닐, 2-피롤릴, 2-이미다졸릴, 2-옥사졸릴, 및 2-티아졸릴로부터 선택되고, 여기에서 이들 각각은 알킬 또는 알콕시로 임의치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제 1항에 있어서, R^1은 5-메틸-푸란-2-일인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제 1항에 있어서, R^a 및 R^b는 이들이 부착된 원자와 함께 테트라히드로피릴 고리, 시클로부틸 고리, 시클로펜틸 고리 또는 시클로헥실 고리를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제 1항에 있어서, R^a 및 R^b는 H 및 (C_1~C_6)알킬로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

제 1항에 있어서, R^2는 H, (C_1~C_4)알킬 및 테트라하이드로푸라닐로부터 선택되고, 상기 (C_1~C_4)알킬은 플루오로, (C_1~C_3)알콕시 및 테트라하이드로푸라닐로 임의치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제 1항에 있어서, R^2는 H 및 테트라하이드로푸릴로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제 1항에 있어서, 하기로부터 선택되는 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[2-이소프로필옥시에틸옥시]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[1-히드록시-1-메틸에틸]피리드-2-일메틸)-3H- [1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[1-히드록시-1-시클로펜틸]피리드-2-일메틸)-3H- [1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[4-히드록시테트라하이드로피란-4-일]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

S-7-페닐-3-(6-[테트라하이드로푸란-3-일]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-페닐-3-(6-[1-히드록시-1-메틸에틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-페닐-3-(6-[1-히드록시-1-시클로펜틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-페닐-3-(6-[1-히드록시시클로부틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-페닐-3-(6-[메톡시메틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

S-7-(3-메톡시페닐)-3-(6-[테트라하이드로푸란-3-일]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

S-7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[테트라하이드로푸란-3-일]옥시메틸피리드-1-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-(3-메톡시페닐)-3-(6-[1-히드록시-1-시클로펜틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-(3-메톡시페닐)-3-(6-[4-히드록시테트라하이드로피란-4-일]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-(3-메톡시페닐)-3-(6-[1-히드록시시클로부틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-(3-메톡시페닐)-3-(6-[메톡시메틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[1-히드록시-1-시클로헥실]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

5-7-(3-시아노페닐)-3-(6-[테트라하이드로푸란-3-일]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-(3-시아노페닐)-3-(6-[1-히드록시-1-메틸에틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-(3-시아노페닐)-3-(6-[4-히드록시테트라하이드로피란-4-일]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-(3-시아노페닐)-3-(6-[1-히드록시시클로부틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-(3-메톡시페닐)-3-(6-[1-히드록시-1-메틸에틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-(3-시아노페닐)-3-(6-[메톡시메틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

S-7-(4-메틸티아졸-2-일)-3-(6-[테트라하이드로푸란-3-일]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-(4-메틸티아졸-2-일)-3-(6-[1-히드록시-1-시클로펜틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-(4-메틸티아졸-2-일)-3-(6-[4-히드록시테트라하이드로피란-4-일]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[1-히드록시시클로부틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-(4-메틸티아졸-2-일)-3-(6-[1-히드록시시클로부틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-(4-메틸티아졸-2-일)-3-(6-[메톡시메틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[디플루오로메틸옥시메틸]-피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-페닐-3-(6-[4-히드록시테트라하이드로피란-4-일]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[2-히드록시에톡시메틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[테트라하이드로푸란-2-일메틸]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[테트라하이드로푸란-3-일메틸]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[1-메톡시-1-메틸에틸]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-(3-시아노페닐)-3-(6-[1-히드록시-1-시클로펜틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[2,2,2-트리플루오로에틸]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

5-7-(티아졸-2-일)-3-(6-[테트라하이드로푸란-3-일]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

7-(4-메틸티아졸-2-일)-3-(6-[1-히드록시-1-메틸에틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민.

청구항 9

약학적으로 허용가능한 담체 및 제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 장애 치료용 약학 조성물;

상기 장애는 파킨슨병, 하지불안증후군, 야간 간대성 근경련, 약물-유도된 파킨슨증, 뇌염후 파킨슨증, 중독에 의해 유도된 파킨슨증 또는 외상후 파킨슨병, 진행성 핵상마비, 헌팅턴병, 다계통위축, 피질기저변성, 윌슨병, 할레로르덴-스패츠병, 진행성 담창구 위축, 도파반응성 근육긴장이상-파킨슨증 또는 강직으로부터 선택된 운동장애.

청구항 10

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 유효 투여량으로 포함하는, 퓨린 수용체 차단에 의해 치료가능한 장애 치료용 의약;

상기 장애는 파킨슨병, 하지불안증후군, 야간 간대성 근경련, 약물-유도된 파킨슨증, 뇌염후 파킨슨증, 중독에 의해 유도된 파킨슨증 또는 외상후 파킨슨병, 진행성 핵상마비, 헌팅턴병, 다계통위축, 피질기저변성, 윌슨병, 할레로르덴-스패츠병, 진행성 담창구 위축, 도파반응성 근육긴장이상-파킨슨증 또는 강직으로부터 선택된 운동장애.

청구항 11

삭제

청구항 12

제 10항에 있어서, 상기 퓨린 수용체들은 아데노신 A_{2A} 수용체들인 것을 특징으로 하는 의약.

청구항 13

삭제

청구항 14

제 10항에 있어서, 상기 운동장애는 파킨슨병인 것을 특징으로 하는 의약.

청구항 15

제 10항에 있어서, 상기 의약은 운동장애들의 치료에 유용한 추가 약물과 함께 투여되는 것을 특징으로 하는 의약.

청구항 16

제 15항에 있어서, 상기 운동장애들의 치료에 유용한 추가 약물은 파킨슨병의 치료에 유용한 약물인 것을 특징으로 하는 의약.

청구항 17

제 16항에 있어서, 상기 추가 약물은 L-DOPA 또는 도파민 아고니스트인 것을 특징으로 하는 의약.

청구항 18

제 10항에 있어서, 상기 장애는 우울증, 인지 또는 기억 기능장애, 급성 또는 만성 통증, ADHD 또는 기면증인 것을 특징으로 하는 의약.

청구항 19

제 18항에 있어서, 상기 인지 또는 기억 기능장애는 알츠하이머병인 것을 특징으로 하는 의약.

청구항 20

제 1항에 있어서, R^1은 푸라닐이고, 여기에서 상기 푸라닐은 알킬, 알콕시, 할로 또는 -CN으로 임의 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 21

제 20항에 있어서, R^1은 2-푸라닐이고, 여기에서 상기 2-푸라닐은 알킬 또는 알콕시로 임의 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 22

제 20항에 있어서, R^a 및 R^b는 그들이 부착된 원자와 함께, 테트라하이드로피릴 고리, 시클로부틸 고리, 시클로펜틸 고리 또는 시클로헥실 고리를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 23

제 20항에 있어서, R^a 및 R^b는 H 및 (C_1~C_6)알킬로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 24

제 20항에 있어서, R^a 및 R^b는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 25

제 20항에 있어서, R^a 및 R^b는 H인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 26

제 21항에 있어서, R^a 및 R^b는 H인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 27

제 20항에 있어서, R^2는 H, (C_1~C_4)알킬 및 테트라하이드로푸라닐로부터 선택되고, 여기에서 상기 (C_1~C_4)알킬은 불소, (C_1~C_3)알콕시 및 테트라하이드로푸라닐로 임의 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 28

제 20항에 있어서, R^2는 H 및 테트라하이드로푸라닐로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 29

제 20항에 있어서, R^2는 테트라하이드로푸라닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 30

제 21항에 있어서, R^2는 테트라하이드로푸라닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 31

제 25항에 있어서, R^2는 테트라하이드로푸라닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 32

제 26항에 있어서, R^2는 테트라하이드로푸라닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 33

제 25항에 있어서, R^1은 5-메틸-푸란-2-일인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 34

제 29항에 있어서, R^1은 5-메틸-푸란-2-일인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 35

제 31항에 있어서, R^1은 5-메틸-푸란-2-일인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 36

제 31항에 있어서, 이하의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 가지는 화합물:

S-7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[테트라하이드로푸란-3-일]옥시메틸피리드-1-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민.

청구항 37

(i) 약학적으로 허용가능한 담체 및 (ii) 제 20항의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 장애 치료용 약학 조성물;

상기 장애는 파킨슨병, 하지불안증후군, 야간 간대성 근경련, 약물-유도된 파킨슨증, 뇌염후 파킨슨증, 중독에 의해 유도된 파킨슨증 또는 외상후 파킨슨병, 진행성 핵상마비, 헌팅턴병, 다계통위축, 피질기저변성, 윌슨병, 할레로르덴-스패츠병, 진행성 담창구 위축, 도파반응성 근육긴장이상-파킨슨증 또는 강직으로부터 선택된 운동장애.

청구항 38

(i) 약학적으로 허용가능한 담체 및 (ii) 제 35항의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 장애 치료용 약학 조성물;

상기 장애는 파킨슨병, 하지불안증후군, 야간 간대성 근경련, 약물-유도된 파킨슨증, 뇌염후 파킨슨증, 중독에 의해 유도된 파킨슨증 또는 외상후 파킨슨병, 진행성 핵상마비, 헌팅턴병, 다계통위축, 피질기저변성, 윌슨병, 할레로르덴-스패츠병, 진행성 담창구 위축, 도파반응성 근육긴장이상-파킨슨증 또는 강직으로부터 선택된 운동장애.

청구항 39

(i) 약학적으로 허용가능한 담체 및 (ii) 제 36항의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 장애 치료용 약학 조성물;

상기 장애는 파킨슨병, 하지불안증후군, 야간 간대성 근경련, 약물-유도된 파킨슨증, 뇌염후 파킨슨증, 중독에 의해 유도된 파킨슨증 또는 외상후 파킨슨병, 진행성 핵상마비, 헌팅턴병, 다계통위축, 피질기저변성, 윌슨병, 할레로르덴-스패츠병, 진행성 담창구 위축, 도파반응성 근육긴장이상-파킨슨증 또는 강직으로부터 선택된 운동장애.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 약학 조성물들 및 방법들, 및 그의 제조방법 및 이용방법들에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 운동장애들은 특히 고령자들에서 심각한 건강 문제가 된다. 운동장애들은 종종 뇌 병변의 결과일 수 있다. 운동장애들을 초래하는 뇌저 신경절들(basal ganglia)과 관련된 장애들은 파킨슨병, 헌팅턴 무도병 및 윌슨병

(Wilson's disease)을 포함한다. 또한, 운동장애증(dyskinesias)은 종종 대뇌 허혈(cerebral ischaemia) 및 기타 신경 장애들의 후유증으로서 일어난다.

[0003] 파킨슨병의 전형적인 증상들에는 다음 4가지가 있다: 진전(tremor), 경직(rigidity), 운동불능(akinesia) 및 체위변동. 상기 질병은 우울증, 치매 및 전체적인 인지 감쇠와도 일반적으로 연관된다. 파킨슨병은 총 인구 1000명 당 1명의 유병률을 갖는다. 이의 발생은 60대의 경우 100명당 1명으로 증가한다. 흑질(substantia nigra)에서의 도파민작동성 뉴런들(dopaminergic neurons)의 퇴화 및 선조체(striatum)에서 도파민의 간질성(interstitial) 농도에서의 연이은 감소는 파킨슨병의 진전에 치명적이다. 흑질로부터의 어떤 세포들의 80%는 파킨슨병의 임상적 증상이 나타나기 전에 파괴될 수 있다.

[0004] 파킨슨병의 치료를 위한 일부 전략들은 전달물질(transmitter) 대체요법(L-디히드록시페닐 아세트산 (L-DOPA)), 모노아민 산화제의 저해(예로서, Deprenyl™), 도파민 수용체 아고니스트들(예로서, 브로모크립틴 및 아포모르핀) 및 항콜린성제(예로서, 벤조트로핀, 오르페나드린)에 기초한 것이다. 전달물질 대체요법은, 특히 증상이 "온-오프(on-off)"로 일어나는 경우, 장기화된 치료 후에는, 일관된 임상적 장점을 제공할 수는 없을 것이다. 또한, 이러한 치료들은 무정위성(athetosis) 및 무도증(chorea), 오심 및 구토의 비자발적 운동들과도 관련된다. 추가적으로, 현재의 요법들은 환자들에서 계속적인 인지적 감쇠를 일으키는 근본적인 신경퇴행성 장애를 치료하지 못한다.

[0005] A_2 아데노신 수용체들의 봉쇄(blockade)는 파킨슨병, 하지불안증후군, 야간 간대성 근경련(nocturnal myoclonus)과 같은 운동장애들의 치료 및 대뇌 허혈의 치료에 관련되어 왔다. 예로서, 하기 참조: WO 02/055083; Richardson, P. J. 등, Trends Pharmacol. ScL 1997, 18, 338-344; 및 Gao, Y. and Phillis, J. W., Life ScL 1994, 55, 61-65, 이들 각각은 그 전체 내용이 본 명세서에 참고문헌으로서 통합된다. 아데노신 A_{2A} 수용체 안타고니스트들은 파킨슨병과 같은 운동장애들의 치료에 잠재적인 용도를 갖는다(Mally, J. and Stone, T. W., CNS Drugs, 1998, 10, 311-320, 이는 그 전체 내용이 본 명세서에 참고문헌으로서 통합된다).

[0006] 아데노신은 광범위한 종류의 문서화되어 잘알려진 조절 기능들 및 생리학적 효과들을 갖는 자연에 존재하는 퓨린 뉴클레오시드들이다. 이 내생의 뉴클레오시드의 중추신경계(CNS) 효과들은, CNS 장애들에서 퓨린작동제(purinergic agent)의 치료능으로 인하여, 약물 개발에서 특히 주목되어 왔다(Jacobson, K. A. 등, /. Med. Chem 1992, 35, 407-422, 및 Bhagwhat, S. S.; Williams, M. E. Opin. Ther. Patents 1995, 5, 547-558, 이들은 각각 그 전체내용이 본 명세서에 참고문헌으로서 통합된다).

[0007] 아데노신 수용체들은 퓨린성수용체들(purinoreceptor)로서 알려진 퓨린 뉴클레오티드 및 뉴클레오티드 수용체들의 군의 하위부류(Pi)를 차지한다. 약물학적으로 독특한 주요 아데노신 수용체 하위종들은 A_1, A_{2A}, A_{2B} (고친화성 및 저친화성) 및 A_3 (Fredholm, B. B., 등, Pharmacol. Rev. 1994, 46, 143-156, 여기에서 이는 그 전체내용이 본 명세서의 참고문헌으로서 통합된다)로서 알려져 있다. 아데노신 수용체들을 CN3에 존재한다(Fredholm, B. B., News Physiol. ScL, 1995, 10, 122-128, 이는 그 전체내용이 본 명세서에 참고문헌으로서 통합된다).

[0008] P_1 수용체-매개제들은 대뇌 허혈 또는 신경퇴행성 장애들, 예컨대 파킨슨병의 치료에 유용할 수 있다(Jacobson, K. A., Suzuki, F., Drug Dev. Res., 1997, 39, 289-300; Baraldi, P. G. 등, Curr. Med. Chem. 1995, 2, 707-722; 및 Williams, M. and Bumnstock, G. Purinergic Approaches Exp. Ther. (1997), 3-26. Editor. Jacobson, Kenneth A.; Jarvis, Michael F. Publisher: Wiley-liss, New York, N. Y., 이들은 그 전체내용이 본 명세서에 참고문헌으로서 통합된다).

[0009] 카페인과 같은 잔틴 유도체들이 주의력결핍 과잉행동장애(ADHD)의 치료 형태를 제공할 수 있는 것으로 추측되어 왔다. 다수의 연구들이 ADHD 증상의 제어에 대한 카페인의 유리한 효과를 증명하여 왔다(Garfinkel, B. D. 등, Psychiatry, 1981, 26, 395-401, 이는 그 전체내용이 본 명세서의 참고문헌으로서 통합된다). 아데노신 수용체들의 안타고니즘(antagonism)은 인간에서 대부분 카페인의 거동 효과에 기인하는 것으로 생각되며, 따라서 아데노신 A_{2A} 수용체들의 봉쇄는 ADHD 환자들에서 카페인의 관찰된 효과들을 설명할 수 있다. 따라서, 선택적인 아데노신 A_{2A} 수용체 안타고니스트는 부작용은 감소시키면서 ADHD에 대한 효과적인 치료를 제공할 수 있을 것이다. 아데노신 수용체들은 수면 패턴의 조절에서 중요한 역할을 할 수 있으며, 실제로 카페인과 같은 아데노신 안타고니스트들은 효능있는 흥분효과를 발현하여, 잠이 안오도록 하는 것을 연장시키는데 사용될 수 있다(Porkka-Heiskanen, T. 등, Science, 1997, 276, 1265-1268, 이는 그 전체내용이 참고문헌으로서 본 명세서에 통합된다). 아데노신의 수면 조절은 아데노신 A_{2A} 수용체에 의해 매개될 수 있다(Satoh, S., 등, Proc. Natl.

Acad. ScL, USA, 1996, 93: 5980-5984, 이는 그 전체내용이 참고문헌으로서 본 명세서에 통합된다). 따라서, 선택적인 아데노신 A_{2A} 수용체 안타고니스트는 과수면증 또는 기면증과 같은 수면 장애들에서 과다한 졸음에 저항하는데 유익할 수 있다.

[0010] 주요 우울증(major depression)이 있는 환자들은 혈소판들에서 아데노신 아고니스트-유도된 자극에 대해 무딘 반응을 나타내었으며, 이는 아데노신 A_{2A} 수용체 기능의 기능이상이 우울증동안 일어날 수 있음을 암시한다(Berk, M. 등, 2001, Eur. Neuropsycopharmacol. 11, 183-186, 이는 그 전체내용이 참고문헌으로서 본 명세서에 통합된다). 동물 모델들에서의 실험 증명은 아데노신 A_{2A} 수용체 기능의 봉쇄가 항우울 활성을 제공한다는 것을 나타내었다(El Yacoubi, M 등, Br. J. Pharmacol. 2001, 134, 68-77, 이는 그 전체내용이 참고문헌으로서 본 명세서에 통합된다). 따라서, 아데노신 A_{2A} 수용체 안타고니스트들은 환자에서 주요 우울증 및 기타 정서적 장애들의 치료에 유용할 수 있다.

[0011] 아데노신 A_{2A} 수용체들의 약물학이 검토되어 왔다(Ongini, E.; Fredholm, B. B. Trends Pharmacol. ScL 1996, 17(10), 364-372, 이는 그 전체내용이 참고문헌으로 본 명세서에 통합된다). 아데노신 A_{2A} 안타고니스트들에 의한 운동장애들의 치료에서 한가지 가능한 메커니즘은, A_{2A} 수용체들이 CNS에서 기능적으로 연결된 도파민 D_2 수용체들일 수 있다는 것이다. 예로서, 다음 참조: Ferre, S. 등, Proc. Natl. Acad. ScL USA 1991, 88, 7238-7241; Puxe, K. 등, Adenosine Adenine Nucleotides몰. Biol. Integr. Physiol., (Proc. Int. Symp.), 5th (1995), 499-507. Editors: Belardinelr, Luiz; Pelleg, Amir. Publisher: Kluwer, Boston, Mass.; 및 Ferre, S. 등, Trends Neurosci. 1997, 20, 482-487, 이들 각각은 그 전체내용이 참고문헌으로 본 명세서에 통합된다.

[0012] CNS에서 아데노신 A_{2A} 수용체들의 역할에 대한 관심은, 부분적으로는 A_{2A} 수용체들을 강경증(catalepsy)과 연결된 생체 내 연구(Ferre 등, Neurosci. Lett. 1991, 130, 1624; 및 Mandhane, S. N. 등, Eur. J. Pharmacol. 1997, 328, 135-141, 이들 각각은 그 전체내용이 참고문헌으로서 본 명세서에 통합된다)로 인해, 아데노신 A_{2A} 수용체들에 선택적으로 결합하는 약제들에 대한 연구를 촉진시켜 왔다.

[0013] 아데노신 A_{2A} 안타고니스트 요법의 한 장점은, 근본적인 신경퇴행성 장애도 치료될 수 있다는 것이다. 예로서, 다음 참조: Ongini, E.; Adami, M.; Ferri, C; Bertorelli, R., Ann. NY. Acad. ScL 1997, 825(Neuroprotective Agents), 3048, 이는 그 전체내용이 참고문헌으로 본 명세서에 통합된다. 특히, 아데노신 A_{2A} 수용체 기능의 봉쇄는 마우스들에서 MPTP-유도된 신경독소에 대한 신경보호를 부여한다 (Chen, J-F., J. Neurosci. 2001, 21, RC143, 이는 그 전체내용이 참고문헌으로 본 명세서에 통합된다). 추가적으로, 식이 카페인(알려진 아데노신 A_{2A} 수용체 안타고니스트)의 섭취는, 파킨슨병의 위험 감소와 연관된다(Ascherio, A. 등, Ann. Neurol, 2001, 50, 56-63; 및 Ross G. W., 등, JAMA, 2000, 283, 2674-9, 이들 각각은 그 전체내용이 참고문헌으로 본 명세서에 통합된다). 따라서, 아데노신 A_{2A} 수용체 안타고니스트들은 파킨슨병과 같은 신경퇴행성 질환들에서 신경보호를 부여할 수 있다.

[0014] 잔틴 유도체들은 아데노신 A_2 수용체들의 과다기능으로 인한 각종 질병들, 예컨대 파킨슨병의 치료를 위한 아데노신 A_{2A} 수용체 안타고니스트들로서 개시되어 왔다(예로서, EP-A-565377 참조, 이는 그 전체내용이 참고문헌으로 본 명세서에 통합된다). 하나의 유력한 잔틴-유래된 아데노신 A_{2A} 선택적 안타고니스트는 CSC [8-(3-클로로스티릴)카페인] (Jacobson 등, FEBS Lett., 1993, 323, 141-144, 이는 그 전체내용이 참고문헌으로 본 명세서에 통합된다).

[0015] 테오필린(1,3-디메틸잔틴)은 아데노신 A_1 및 A_{2A} 수용체들에서 혼합 안타고니스트인 기관지확장제로서, 임상적으로 연구되어 왔다. 이 아데노신 수용체 안타고니스트 제제가 파킨슨병에서 가치가 있을지의 여부를 결정하기 위하여, 15명의 파킨슨병 환자들에서 공개 시험을 수행하였으며, 이들은 서방성 경구 테오필린 제제(150mg/일)로 12주까지 치료받아, 1주 후 4.44mg/L의 혈청 테오필린 수준을 나타내었다. 환자들은 평균 객관적 무능 점수(objective disability scores)에서 현저한 향상을 나타내었으며, 11명에서는 중간 또는 현저한 주관적 향상이 보고되었다(Mally, J., Stone, T. W. J. Pharm. Pharmacol. 1994, 46, 515-517, 이는 그 전체내용이 참고문헌으로 본 명세서에 통합된다).

[0016] KF 17837 (E-8-(3,4-디메톡시스티릴)-1,3-디프로필-7-메틸잔틴)은 선택적인 아데노신 A_{2A} 수용체 안타고니스트

로, 아데노신 A_{2A} 수용체 아고니스트인 CGS 21680의 뇌내실 투여에 의해 유도된 강경증 반응을 경구투여로 현저히 완화시킨다. KF 17837도 할로페리돌(haloperidol) 및 레세르핀(reserpine)에 의해 유도된 강경증을 감소시켰다. 또한, KF 17837은 하위역치(subthreshold) 투여량의 벤세라지드와 L-DOPA의 항강경성 효과들을 가능하게 하였고, 이는 KF 1783701 중추신경계에서 활성인 아데노신 A_{2A} 수용체 안타고니스트이고, 흑색질줄무늬체(nigrostriatal) 경로의 도파민작동성 기능이 아데노신 A_{2A} 수용체 안타고니스트들에 의해 가능함을 시사한다(Kanda, T. 등, Eur. J. Pharmacol. 1994, 256, 263-268, 이는 그 전체내용이 참고문헌으로 본 명세서에 통합된다). KF 17837의 구조 활성관계(SAR)는 발표되었다(Shimada, J. 등, Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7, 2349-2352, 이는 그 전체내용이 참고문헌으로 본 명세서에 통합된다). 아데노신 A_{2A} 수용체 안타고니스트 KW-6002에 대한 최근의 데이터도 제공되어 왔다(Kuwana, Y 등, Sec. Neurosci. Abstr. 1997,23, 119.14; 및 Kanda, T. 등, Ann. Neurol. 1998,43(4), 507-513, 이들 각각은 그 전체내용이 참고문헌으로 본 명세서에 통합된다).

[0017] 이들 약물학적 성질들을 공유하는 비-잔틴 구조들은 SCH 58261 및 그의 유도체들을 포함한다(Baraldi, P. G. 등, J. Med Chem. 1996, 39, 1164-71, 이는 그 전체내용이 참고문헌으로 본 명세서에 통합된다). SCH 58261(7-(2-페닐에틸)-5-아미노-2-(2-푸릴)-피라졸로-[4,3-e]-1,2,4트리아졸로[1,5-c] 피리미딘)이 운동장애들의 치료에 효과적인 것으로 보고되었으며(Ongini, E. Drug Dev. Res. 1997, 42(2), 63-70, 이는 그 전체내용이 참고문헌으로 본 명세서에 통합된다), 이후 일련의 화합물들로 더 처리되었다(Baraldi, P. G. 등, J. Med. Chem. 1998,41(12), 2126-2133, 이는 그 전체내용이 참고문헌으로 본 명세서에 통합된다). 따라서, 퓨린 수용체들, 특히 아데노신 수용체들, 보다 특히 아데노신 A_{2A} 수용체들의 차단은 환자에서 파킨슨병, 하지불안증후군 및 야간 간대성 근경련과 같은 운동장애들, 또는 우울증, 인지적 또는 기억 기능장애, 급성 또는 만성 통증, ADHD 또는 기면증의 장애들의 치료 또는 예방, 또는 신경보호에 유리할 수 있다.

[0018] 다수의 아데노신 A_{2A} 안타고니스트들이 국제특허출원 공보 WO 02/055083 A1에 기재되어 있으며, 이는 그 전체내용이 참고문헌으로 본 명세서에 통합된다.

발명의 내용

[0019] **발명의 상세한 설명**

[0020] 본 발명의 화합물들은 선택적인 아데노신 A_{2A} 안타고니스트들이다. 따라서, 이들은 아데노신 A_{2A} 수용체에 대해 특유의 친화성을 갖고, 다른 유형들의 아데노신 수용체들(A_1, A_{2B}, A_3)보다 이 수용체에 대해 선택성을 나타낸다. 현저하게, 본 발명의 화합물들은 알려진 아데노신 A_{2A} 수용체 안타고니스트들에 비교시, 아데노신 A_{2B} 수용체에 대한 선택성보다 아데노신 A_{2A} 수용체에 대한 보다 큰 선택성을 나타낸다.

[0021] 아데노신 A_{2A} 수용체에 대한 선택성은 하기 설명되는 이유들로 유리하다.

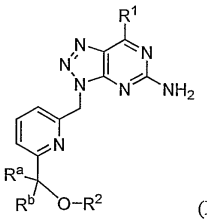
[0022] 아데노신 A_{2B} 수용체는 골수 마크로파지들(macrophages) 및 혈관 평활근에 매우 풍부하다. A_{2B} 수용체 넉아웃(knockout) 연구들은 마우스들에서 A_{2B} 수용체의 제거시 야생형 마우스에서 나타나는 것보다 더욱 높은 정도의 혈관 손상에 이어 대퇴부 동맥 손상을 생성함을 나타내었으며, 이에 대한 신호는 골수 세포들로부터 유래하였다(Yang 등, 2008). 혈관 손상은, 동맥경화증, 재협착증 및 패혈증을 포함하는 각종 혈관 질병들의 병인론에서 치명적인 개시 현상을 나타낸다. 따라서, 아데노신 A_{2B} 수용체들의 지속된 안타고니즘은 혈관 손상의 가능성을 증가시키고, 각종 혈관 질병들의 발병을 일으키기 쉽다. 따라서, 아데노신 A_{2B} 수용체 대비 아데노신 A_{2A} 수용체에 대한 더 높은 정도의 안타고니즘 선택성은, 특히 타겟 질병인구가 고령자인 경향이 있고, 혈관 질병 심장 질환을 일으킬 위험이 있는 항파킨슨 치료에서 보다 바람직한 특징이다(Yang D, Koupenova M, McCrann DJ, Kopeikina KJ, Kagan HM, Schreiber BM, and Ravid K (2008) 'The A2b Adenosine receptor protects against vascular injury", Proc. Natl. Acad Sci. 105(2): 792-796).

[0023] 상기 언급한 바와 같이, 본 발명의 화합물들은 또한 아데노신 A_3 수용체에 비해 아데노신 A_{2A} 수용체에 대해 더욱 큰 선택성을 나타낸다. 이러한 선택성은 하기 설명되는 바와 같이 현저한 장점들을 갖는다.

[0024] 심장 허혈동안 방출된 아데노신은 심장에서 효능있는 보호효과를 발현한다. 아데노신 A_3 수용체들의 활성화가

이러한 보호를 매개하는데 있어 큰 역할을 한다는 강력한 증거가 있다(Liang and Jacobson, 1998). 따라서, 아데노신 A_3 수용체들의 지속된 차단은, 협심증 또는 심부전과 같은 임의의 기존 존재하는 허혈성 심장병 또는 발전중인 허혈성 심장병으로 인한 합병증의 가능성을 증가시키기 쉽다. 아데노신 A_3 수용체 대비 아데노심 A_{2A} 수용체에 높은 수준의 안타고니즘 선택성은 따라서 매우 바람직한 특징으로, 타겟 질병군이 고령자들인 경향이 있고, 허혈성 심장병의 위험이 있는 항-파킨슨 치료에서 특히 매우 바람직한 특징이다(Liang BT와 Jacobson KA (1998). A physiological role of the adenosine A_3 receptor: Sustained cardioprotection. Proc. Natl. Acad. Sci. 95 (12): 6995-9).

[0025] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물들, 이들의 호변체, 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염들 및 용매화물들을 제공한다:

[0026] 

(I)

[0027] 식 중,

[0028] R^1은 페닐 또는 헤테로아릴이고, 여기에서 상기 페닐 또는 상기 헤테로아릴기는 알킬, 알콕시, 할로 또는 -CN으로 임의치환될 수 있고;

[0029] R^a는 H 또는 알킬이고;

[0030] R^b는 H 또는 알킬이고;

[0031] 또는 R^a 및 R^b는 그들이 부착된 원자와 함께, 포화 또는 부분적으로 포화된 3 내지 8원의 탄화수소 고리를 형성하거나, 또는 O, N(R^3) 및 S로부터 선택된 고리 원(ring member)을 포함하는 포화 또는 부분적으로 포화된 4 내지 8원의 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0032] R^2는 H, 알킬 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기에서 상기 알킬은 할로, 알콕시 또는 헤테로시클로알킬로 임의치환될 수 있고;

[0033] 단, R^1이 푸란-2-일 또는 5-메틸-푸란-2-일이고, R^a 및 R^b가 모두 H인 경우, R^2는 할로, 알콕시 또는 헤테로시클로알킬에 의해 치환된 헤테로시클로알킬 및 알킬로부터 선택되고;

[0034] R^3은 H 또는 알킬이고;

[0035] 여기에서, 헤테로아릴은 N, N(R^4), S 및 O로부터 선택된 하나 또는 두 개의 고리 원들을 포함하는, 5 또는 6원 방향족 고리이고;

[0036] 알킬 (또는 알콕시기의 알킬기)은 10개 까지의 탄소원자들을 포함하는 선형 또는 분지된 포화 탄화수소이고;

[0037] 헤테로시클로알킬은 C-연결된 또는 N-연결된 3 내지 10원의 비방향족 모노시클릭 고리이고, 여기에서 상기 헤테로시클로알킬 고리는 N, N(R^4), $S(O)_q$ 및 O로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 고리 원들을 포함하고;

[0038] R^4는 H 또는 알킬이고;

[0039] q는 0, 1 또는 2이다.

[0040] 한 측면에서, 본 발명은 여기 정의된 것과 같은 화학식 (I)의 화합물의 전구약물(prodrug), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0041] 한 측면에서, 본 발명은 여기 정의된 것과 같은 화학식 (I)의 화합물의 N-산화물, 또는 그의 전구약물 또는 약

학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0042] 본 발명의 특정 화합물들이 용매화, 예로서 수화된 형태로, 그리고 비용매화된 형태로 존재할 수 있음을 이해될 것이다. 본 발명은 그러한 용매화된 형태들을 모두 포괄하는 것으로 이해되어야 한다.

[0043] 한 측면에서, 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체 및 상기 정의된 것과 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0044] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 유효 투여량을 퓨린 수용체 차단에 의해 치료가능한 장애의 치료를 필요로하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 장애의 치료방법을 제공한다. 한 측면에서, 본 발명은 퓨린 수용체 차단에 의해 치료가능한 장애의 치료 용도를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0045] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의, 퓨린 수용체 차단에 의해 치료가능한 장애 치료용 의약 제조에서의 용도를 제공한다.

[0046] 상기 장애는 퓨린 수용체들의 과다기능항진에 관련될 수 있다. 상기 대상은 아데노신 수용체 저지를 필요로 할 수 있다. 상기 퓨린 수용체들은 아데노신 A_{2A} 수용체들일 수 있다. 상기 장애는 운동장애일 수 있다. 상기 운동장애는 파킨슨병, 하지불안증후군 또는 야간 간대성 근경련일 수 있거나; 또는 상기 운동장애는 약물-유도된 파킨슨증, 뇌염후 파킨슨증, 중독에 의해 유도된 파킨슨증 또는 외상후 파킨슨병일 수 있다. 상기 운동장애는 진행성 핵상마비(progressive supranuclear palsy), 헌팅턴병, 다계통위축(multiple system atrophy), 피질기저변성(corticobasal degeneration), 윌슨병, 할레로르덴-스패츠병(Hallerrorden-Spatz disease), 진행성 담창구 위축(progressive pallidal atrophy), 도파반응성 근육긴장이상-파킨슨증(Dopa-responsive dystonia-Parkinsonism), 강직(spasticity) 또는 운동장애증을 일으키는 뇌저 신경절의 기타 장애들일 수 있다.

[0047] 상기 치료는 운동장애들의 치료에 유용한 추가 약물을 대상에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 운동장애들의 치료에 유용한 상기 추가 약물은, 예로서 L- DOPA 또는 도파민 아고니스트와 같은 파킨슨병의 치료에 유용한 약물일 수 있다. 상기 장애는 우울증, 인지 또는 기억 기능장애, 급성 또는 만성 통증, ADHD 또는 기면증일 수 있다. 상기 인지 또는 기억 기능장애는 알츠하이머병일 수 있다.

[0048] 한 측면에서, 본 발명은 하기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물들의 하위군들, 및 이들의 호변체, 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염들 및 용매화물들을 제공한다:

[0049] 화학식 (I) 중,

[0050] R^1은 5-메틸-푸란-2-일, 페닐 및 4-메틸티아졸-2-일로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0051] R^a은 H 또는 알킬이고;

[0052] R^b는 H 또는 알킬이고;

[0053] 또는 R^a 및 R^b는 그들이 부착된 원자와 함께, 4 내지 6원의 포화 탄화수소 고리를 형성하거나, 또는 O, N(R^3) 및 S로부터 선택된 고리 원을 포함하는 5 내지 6원의 포화 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0054] R^2는 H, 알킬, 알콕시알킬- 또는 헤테로시클로알킬이고;

[0055] 단, R^1이 5-메틸-푸란-2-일이고, R^a 및 R^b가 모두 H인 경우, R^2는 H, 알콕시알킬- 또는 헤테로시클로알킬이고;

[0056] R^3은 H 또는 알킬이고;

[0057] 여기에서, 헤테로아릴, 알킬 (또는 상기 알콕시 또는 알콕시알킬기의 알킬기) 및 헤테로시클로알킬은 상기 정의된 것과 같다.

[0058] 본 발명은 하기 측면들 및 이들의 조합들도 포함한다:

[0059] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 제공하고, 식 중 R^1은 페닐 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기에서 상기 페닐 또는 상기 헤테로아릴은 알킬 또는 알콕시로 임의치환될 수 있다.

[0060] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 제공하고, 식 중 R^1은 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴 및 티아졸릴로부터 선택되고, 여기에서 이들 각각은 알킬 또는 알콕시로 임의치환될 수 있다.

[0061] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 제공하고, 식 중 R^1은 페닐, 2-푸라닐, 2-피롤릴, 2-이미다졸릴, 2-옥사졸릴, 및 2-티아졸릴로부터 선택되고, 여기에서 이들 각각은 알킬 또는 알콕시로 임의치환될 수 있다.

[0062] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 제공하고, 식 중 R^1은 5-메틸-푸란-2-일, 페닐 및 4-메틸티아졸-2-일로부터 선택된다.

[0063] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 제공하고, 식 중 R^1은 5-메틸-푸란-2-일이다.

[0064] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 제공하고, 식 중 R^a 및 R^b는 그들이 부착된 원자와 함께, 4 내지 6원의 포화 탄화수소 고리를 형성하거나, 또는 O 및 $N(R^3)$로부터 선택된 고리 원을 포함하는 5 또는 6원의 포화 헤테로시클릭 고리를 형성하고; 식 중 R^3은 상기 정의된 것과 같다.

[0065] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 제공하고, 식 중 R^a 및 R^b는 그들이 부착된 원자와 함께, 테트라하이드로피릴 고리, 시클로부틸 고리, 시클로펜틸 고리 또는 시클로헥실 고리를 형성한다.

[0066] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 제공하고, 식 중 R^a 및 R^b는 H 및 $(C_1\sim C_6)$알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0067] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 제공하고, 식 중 R^a 및 R^b는 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0068] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 제공하고, 식 중 R^a 및 R^b는 모두 H이다.

[0069] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 제공하고, 식 중 R^2는 H, $(C_1\sim C_6)$알킬 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 상기 $(C_1\sim C_6)$알킬 불소, $(C_1\sim C_6)$알콕시, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐 및 피페리디닐로 임의치환될 수 있다.

[0070] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 제공하고, 식 중 R^2는 H, $(C_1\sim C_4)$알킬 및 테트라하이드로푸라닐로부터 선택되고, 여기에서 상기 $(C_1\sim C_4)$알킬은 불소, $(C_1\sim C_3)$알콕시 및 테트라하이드로푸라닐로 임의치환될 수 있다.

[0071] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 제공하고, 식 중 R^2는 H 및 테트라하이드로푸라닐로부터 선택된다.

[0072] 한 측면에서, 헤테로아릴은 1 또는 2개의 N 원자들, 또는 1개의 N 원자 및 1개의 NR^4 원자, 또는 1개의 NR^4 원자 및 1개의 S 또는 1개의 O 원자를 함유하는, 5원 방향족 고리이고; 여기에서 R^4는 상기 정의된 것과 같다.

[0073] 한 측면에서, 헤테로시클로알킬은 C-연결된 5 또는 6원 비방향족 모노시클릭 고리이고, 여기에서 상기 고리는 NR^4 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 고리 원들을 포함하고; 여기에서 R^4는 상기 정의된 것과 같다.

[0074] 한 측면에서, 본 발명은 하기로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염들 및 용매화물들을 제공한다:

[0075] 7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[2-이소프로필옥시에틸옥시]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0076] 7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[1-히드록시-1-메틸에틸]피리드-2-일메틸)-3H- [1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-

5-아민;

[0077] 7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[1-히드록시-1-시클로펜틸]피리드-2-일메틸)-3H- [1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0078] 7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[4-히드록시테트라하이드로피란-4-일]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0079] S-7-페닐-3-(6-[테트라하이드로푸란-3-일]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0080] 7-페닐-3-(6-[1-히드록시-1-메틸에틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0081] 7-페닐-3-(6-[1-히드록시-1-시클로펜틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0082] 7-페닐-3-(6-[1-히드록시시클로부틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0083] 7-페닐-3-(6-[메톡시메틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0084] S-7-(3-메톡시페닐)-3-(6-[테트라하이드로푸란-3-일]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0085] S-7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[테트라하이드로푸란-3-일]옥시메틸피리드-1-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0086] 7-(3-메톡시페닐)-3-(6-[1-히드록시-1-시클로펜틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0087] 7-(3-메톡시페닐)-3-(6-[4-히드록시테트라하이드로피란-4-일]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0088] 7-(3-메톡시페닐)-3-(6-[1-히드록시시클로부틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0089] 7-(3-메톡시페닐)-3-(6-[메톡시메틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0090] 7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[1-히드록시-1-시클로헥실]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0091] *S*-7-(3-시아노페닐)-3-(6-[테트라하이드로푸란-3-일]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0092] 7-(3-시아노페닐)-3-(6-[1-히드록시-1-메틸에틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0093] 7-(3-시아노페닐)-3-(6-[4-히드록시테트라하이드로피란-4-일]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0094] 7-(3-시아노페닐)-3-(6-[1-히드록시시클로부틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0095] 7-(3-메톡시페닐)-3-(6-[1-히드록시-1-메틸에틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0096] 7-(3-시아노페닐)-3-(6-[메톡시메틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0097] *S*-7-(4-메틸티아졸-2-일)-3-(6-[테트라하이드로푸란-3-일]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0098] 7-(4-메틸티아졸-2-일)-3-(6-[1-히드록시-1-시클로펜틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0099] 7-(4-메틸티아졸-2-일)-3-(6-[4-히드록시테트라하이드로피란-4-일]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0100] 7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[1-히드록시시클로부틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-

아민;

[0101] 7-(4-메틸티아졸-2-일)-3-(6-[1-히드록시시클로부틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0102] 7-(4-메틸티아졸-2-일)-3-(6-[메톡시메틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0103] 7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[디플루오로메틸옥시메틸]-피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0104] 7-페닐-3-(6-[4-히드록시테트라하이드로피란-4-일]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0105] 7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[2-에톡시에톡시메틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0106] 7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[테트라하이드로푸란-2-일메틸]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0107] 7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[테트라하이드로푸란-3-일메틸]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0108] 7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[1-메톡시-1-메틸에틸]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0109] 7-(3-시아노페닐)-3-(6-[1-히드록시-1-시클로펜틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0110] 7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[2,2,2-트리플루오로에틸]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0111] *S*-7-(티아졸-2-일)-3-(6-[테트라하이드로푸란-3-일]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민;

[0112] 7-(4-메틸티아졸-2-일)-3-(6-[1-히드록시-1-메틸에틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민.

[0113] 당 기술분야의 숙련자는, 상기 나타낸, 또는 본 명세서에서 하기 제공된 실시예들에서 나타낸 화합물들 각각이, 단독으로 또는 나타낸 다른 화합물들과 임의 조합되어, 본 발명의 독립적인 한 측면을 나타낸다는 것을 이해할 것이다.

[0114] 정의:

[0115] 상기 "알킬"이라는 용어는 상기 정의된 것과 같으며, 다음을 포함하는 포화 탄화수소 잔기들을 나타낸다:

[0116] - 10개 이하의 원자들(C_1~C_{10}), 또는 6개 이하의 원자들(C_1~C_6), 또는 4개 이하의 원자들(C_1~C_4)의 선형 기들. 이러한 알킬기들의 예들은, 이에 제한되지는 않지만 C_1-메틸, C_2-에틸, C_3-프로필 및 C_4-n-부틸을 포함한다.

[0117] - 3 내지 10개 원자들(C_3~C_{10}), 또는 3 내지 7개 이하의 원자들(C_3~C_7), 또는 3 내지 4개 이하의 원자들(C_3~C_4)의 분지된 기들. 이러한 알킬기들의 예들은, 이에 제한되지는 않지만 C_3-이소-프로필, C_4-sec-부틸, C_4-이소-부틸, C_4-터셔리-부틸 및 C_5-네오-펜틸을 포함한다.

[0118] 상기 "알콕시"라는 용어는 다음을 포함하는 O-연결된 탄화수소 잔기들을 나타낸다:

[0119] - 1 내지 6개의 원자들(C_1~C_6), 또는 1 내지 4개의 원자들(C_1~C_4)의 선형기. 이러한 알콕시기들의 예들은, 이에 제한되지는 않지만 C_1-메톡시, C_2-에톡시, C_3-n-프로폭시 및 C_4-n-부톡시를 포함한다.

[0120] - 3 내지 6개의 원자들(C_3-C_6) 또는 3 내지 4개의 원자들(C_3- C_4)의 분지된 기들. 이러한 알콕시기들의 예들은, 이에 제한되지는 않지만 C_3-이소-프로폭시, 및C_4-sec-부톡시 및 터셔리-부톡시를 포함한다.

[0121] 상기 "알콕시알킬-"이라는 용어는 알킬-O-알킬- 기를 나타내고, 여기에서 알킬은 하기 설명되는 바와 같다. 적당한 알콕시알킬- 기들의 예들은, 이에 제한되지는 않지만, 메톡시메틸(CH_3OCH_2-) 및 에톡시메틸($C_2H_5OCH_2$-)을 포함한다.

[0122] 상기 "할로"라는 용어는 Cl, F, Br 및 I로부터 선택되는 할로겐 원자를 포함한다.

[0123] 상기 "헤테로시클로알킬"이라는 용어는 상기 정의된 것과 같다. 적당한 헤테로시클로알킬기들의 예들은, 옥시라닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, N-메틸피페리디닐, 모르폴리닐, N-메틸 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐-1-옥사이드, 티오모르폴리닐-1,1-디옥사이드, 피페라지닐, N-메틸피페라지닐, 아제피닐 옥사제피닐, 디아제피닐, 및 1,2,3,4-테트라하이드로피리디닐을 포함한다.

[0124] 상기 "헤테로아릴"이라는 용어는 상기 정의된 것과 같다. 적당한 헤테로아릴기들의 예들은 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐을 포함한다.

[0125] "C-연결된 헤테로시클로알킬"에서와 같이, 상기 "C-연결된"이라는 표현은 헤테로시클로알킬기가 고리 탄소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 결합된 것을 의미한다.

[0126] "N-연결된 헤테로시클로알킬"에서와 같이, 상기 "N-연결된"이라는 표현은 상기 헤테로시클로알킬기가 고리 질소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 결합된 것을 의미한다.

[0127] "O-연결된 탄화수소 잔기"에서와 같이, 상기 "O-연결된"이라는 표현은 상기 탄화수소 잔기가 산소 원자를 통하여 분자의 나머지 부분에 결합된 것을 의미한다.

[0128] "알콕시알킬-" 및 "-CN"과 같은 기들에서, "-" 표시는 상기 기의 분자의 나머지 부분에의 부착점을 나타낸다.

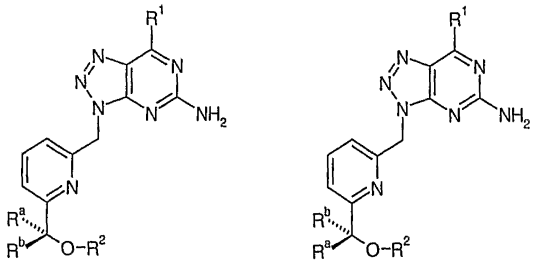
[0129] "약학적으로 허용가능한 염"이라는 표현은 생리학적으로 또는 독성학적으로 내성인 염을 의미하며, 적절한 경우, 약학적으로 허용가능한 염기부가염들 및 약학적으로 허용가능한 산부가염들을 포함한다. 산들 및 염기들의 헤미염들(hemisalts), 예로서 헤미술페이트 및 헤미칼슘염들도 형성될 수 있다. 적당한 염들의 개괄에 대해서는, 다음 참조: "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" by Stahl and Wermuth(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

[0130] "전구약물"이라는 표현은 대사 수단에 의해 생체 내에서 본 발명의 화합물로 전환가능한 화합물을 의미한다(예로서, 가수분해, 환원 또는 산화에 의해). 전구약물들을 형성하기에 적당한 군들은 'The Practice of Medicinal Chemistry, 2nd Ed. pp561-585 (2003) 및 F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, 379에 기재되어 있다.

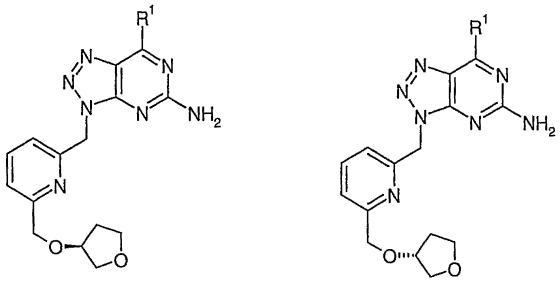
[0131] 본 발명의 화합물들은 비용매화된 형태 및 용매화된 형태 모두로 존재할 수 있다. "용매화물"이라는 용어는 본 발명의 화합물 및 화학양론적 양의 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 용매 분자들, 예로서 에탄올을 포함하는 분자 복합체들을 설명하기 위해 사용된다. 용매가 물인 경우 '수화물'이라는 용어가 사용된다.

[0132] 본 발명의 화합물들이 하나 이상의 기하 이성질체, 광학 이성질체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및 호변체 형태로 존재하는 경우, 이에 제한되지는 않지만 다음을 포함한다: 시스- 및 트랜스- 형태, E- 및 Z- 형태, R-, S- 및 메소- 형태, 케토- 및 엔올- 형태들. 달리 언급되지 않는 한 특정 화합물에 대한 참고는, 이의 라세미 및 기타 혼합물들을 포함하는, 이러한 모든 이성질체 형태들을 포함한다. 적절한 경우, 이러한 이성질체들은 공지의 방법들의 적용 또는 적응에 의해 이들 화합물들로부터 분리될 수 있다(예로서, 크로마토그래피 기술 및 재결정화 기술). 적절한 경우 이러한 이성질체들은 알려진 방법들의 적용 또는 적응에 의해 제조될 수 있다(예로서, 비대칭 합성).

[0133] 예로서, 치환기들 R^a 및 R^b의 특정 조합의 사용으로 다음과 같은 본 발명의 화합물들의 키랄 화합물들이 생성될 수 있다:

[0134] 

[0135] 유사하게, 특정 R^2 치환기들의 사용으로 다음과 같은 본 발명의 키랄 화합물들이 생성될 수 있다:

[0136] 

[0137] 본 발명의 맥락에서, 본 명세서에서 "치료"에 대한 언급들은 치료적(curative), 완화적 및 예방적 치료에 대한 언급들을 포함한다.

[0138] 치료 적용들

[0139] 본 발명의 화합물들은 퓨린 수용체 안타고니스트들, 예로서 아데노신 A_{2A} 안타고니스트들로서 유용하다.

[0140] 본 발명의 화합물들의 약학적으로 허용가능한 염들도 퓨린 수용체 안타고니스트들, 예로서 아데노신 A_{2A} 안타고니스트들로서 적당하다.

[0141] 본 발명의 화합물들은 퓨린 수용체들, 특히 아데노신 수용체들 및 보다 특히 아데노신 A_{2A} 수용체들의 차단이 유리할 수 있는 장애의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 화합물들은 그러한 치료를 필요로 하는 대상에게 투여될 수 있다. 예로서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 전구약물의 유효 투여량을 대상에게 투여할 수 있다. 상기 장애는 퓨린 수용체들의 과다기능항진에 의해 유발될 수 있다.

[0142] 특정 관심 대상의 장애들은 퓨린 수용체들, 특히 아데노신 수용체들 및 보다 특히 아데노신 A_{2A} 수용체들의 차단이 유리할 수 있는 장애들을 포함한다. 이들은 파킨슨병, 약물-유도된 파킨슨증, 뇌염후 파킨슨증, 중독(예로서, MIP, 망간, 일산화탄소)에 의해 유도된 파킨슨증 및 외상후 파킨슨병(주먹증후군(punch-drunk syndrome))과 같은 운동장애들을 포함한다.

[0143] 퓨린 수용체들의 차단이 유리할 수 있는 기타 운동장애들은 진행성 핵상마비, 헌팅턴병, 다계통위축, 피질기저변성, 윌슨병, 할레로르덴-스패츠병, 진행성 담창구 위축, 도파반응성 근육긴장이상-파킨슨증, 강직 또는 비정상적 운동 또는 체위를 일으키는 뇌저 신경절의 기타 장애들을 포함한다. 본 발명은 온-오프 현상이 있는 파킨슨병; 프리징(freezing)이 있는 파킨슨병(투여량 저하 종료); 및 현저한 운동장애증이 있는 파킨슨병의 치료에도 효과적일 수 있다.

[0144] 화학식 (I)의 화합물들은 운동장애들의 치료에 유용한 하나 이상의 추가적인 약물들, 예컨대 L-DOPA 또는 도파민 아고니스트와 조합되어 사용 또는 투여될 수 있으며, 상기 성분들은 동시 또는 연속 투여를 위하여 동일한 제제 또는 별개의 약제들 중에 존재한다.

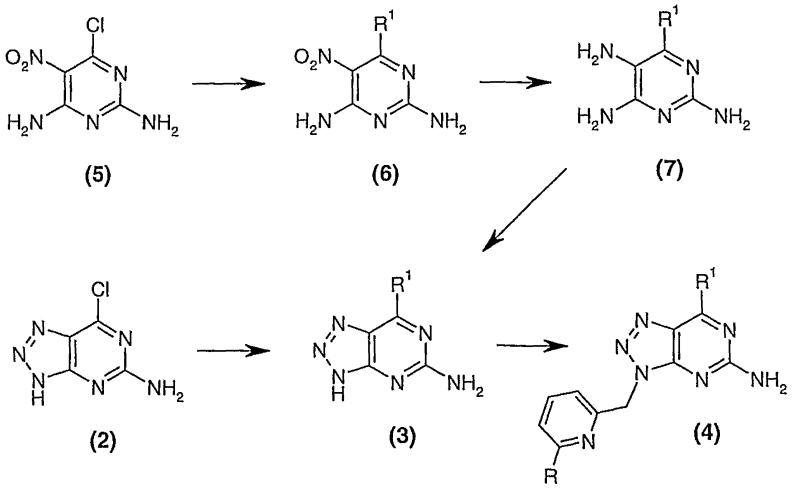
[0145] 퓨린 수용체들, 특히 아데노신 수용체들 및 보다 특히 아데노신의 A_{2A} 수용체들의 차단이 유리할 수 있는 기타 장애들은 다음을 포함한다: 급성 및 만성 통증; 예로서 신경성 동통(neuropathic pain), 암 통증, 삼차 신경통, 편두통 및 두통과 관련된 기타 상태들, 일차 및 이차 과민통(hyperalgesia), 염증성 통증, 통각성(nociceptive) 통증, 척수매독(tabes dorsalis,), 환지통(phantom limb pain), 척수 상해 통증, 중추성 통증, 포진성 신경통증 및 HIV 통증; 조울증(bipolar disorder), 계절적 정서장애, 우울증, 조울병(manic disorder), 비전형적 우울증 및 일회성 우울질환(monodepressive diseases)와 같은 기분장애들(mood disorders)을 포함하는 정서 장애

들; 피질기저변성, 탈수초성 질환(demyelinating disease: 다발성 경화증, 산재성 경화증), 프레드릭 실조증(Friedrich's ataxia), 운동 뉴런증(motoneuron disease): 루게릭병, 진행성 연수마비(progressive bulbar atrophy)), 다계통위축, 척수병증, 신경근병증, 말초 신경병증(당뇨성 신경병증, 척수매독, 약물 유도된 신경병증, 비타민 결핍), 전신 홍반성 루푸스(systemic lupus erythamatosis), 육아종증, 올리브교소뇌 위축(olivo-ponto-cerebellar atrophy), 진행성 담창구 위축, 진행성 핵상마비, 강직을 포함하는 중추신경계 및 말초신경계 퇴행성 장애들; 정신분열증 및 관련 정신병; 치매, 알츠하이머병, 전두측두엽 치매, 다발경색 치매, AIDS성 치매, 헌팅턴병 연관된 치매, 루이소체 치매, 노화 치매, 연령-관련된 기억 기능장애, 치매와 연관된 인지적 기능장애, 코르샤코프 증후군(Korsakoff syndrome), 치매 푸질런스(dementia pugilans)를 포함하는 인지 장애들; 주의력결핍 과잉행동장애(ADHD), 주의력결핍 장애, 미세 뇌기능 장애(minimal brain dysfunction), 뇌손상 아동 증후군(brain-injured child syndrome), 아동기 과잉행동반응, 및 과잉행동아 증후군과 같은 주의력 장애들; 외상성 뇌손상, 신경외과수술(수술로 인한 외상), 머리 손상에 대한 신경보호, 상승된 두개골 내압, 뇌부종, 수두증, 척수손상을 포함하는 중추신경계 손상; 일과성 허혈성 발작, 뇌졸중(혈전성 뇌졸중, 허혈성 뇌졸중, 색전성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 열공성 뇌졸중), 지주막하 출혈, 뇌혈관 연축(cerebral vasospasm), 뇌졸중에 대한 신경보호, 주산기 가사(perinatal asphyxia), 익수(drowning), 급성 심정지, 경막하 혈종을 포함하는 대뇌 허혈; 심근 허혈; 근허혈; 과수면증 및 기면증과 같은 수면 장애들; 망막 허혈-재관류(retinal ischemia-reperfusion) 손상 및 당뇨성 신경병증과 같은 눈 장애들; 파행증(caludication) 및 저혈압증과 같은 심혈관 장애들; 및 당뇨병 및 그의 합병증들.

[0146] 합성방법들

[0147] 화학식 (I)의 화합물들은 통상의 합성방법들에 따라 제조될 수 있다. 예로서, 화학식 (I)의 화합물들은 반응경로 1에 나타낸 것과 같은 방법들에 의해 합성될 수 있다. 이 경로에서, R은 $-(CR^aR^b)-O-R^2$이다.

[0148] **반응경로 1**



[0149]

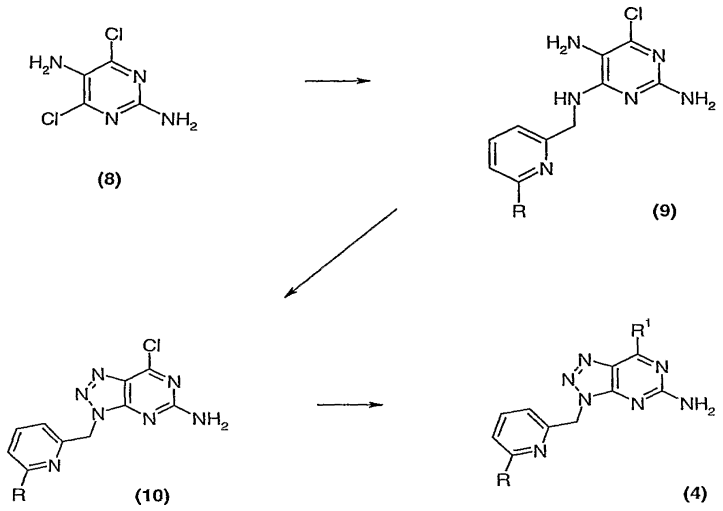
[0150] 화학식 (4)의 화합물들은, 수소화나트륨과 같은 적당한 염기 존재 하에 적절한 알킬 할라이드, 또는 치환된 알킬 할라이드(예로서, 아릴알킬 할라이드)와의 반응과 같은 표준 방법들에 의해 화학식 (3)의 화합물들로부터 제조될 수 있다.

[0151] 화학식 (3)의 화합물들은 페닐 또는 헤테로아릴 커플링 반응들과 같은 표준 방법들에 의해 공지의 화학식 (2)의 클로로 화합물로부터 제조될 수 있다. 적당한 페닐 또는 헤테로아릴 커플링 반응들은, 팔라듐 복합체와 같은 적당한 촉매 존재 하에서, 적절한 페닐-보론산 유도체 또는 헤테로아릴-보론산 유도체, 페닐-트리알킬스탄난(trialkylstannane) 또는 헤테로아릴-트리알킬스탄난 유도체 또는 페닐-아연 할라이드 유도체 또는 헤테로아릴-아연 할라이드 유도체와의 반응을 포함할 수 있다.

[0152] 화학식 (3)의 화합물들은 이소아밀 아질산염 또는 나트륨 아질산염 처리와 같은 표준 방법들에 의해 화학식 (7)의 화합물들로부터 제조될 수도 있다. 화학식 (7)의 화합물들은 문헌에서 공지이거나, 또는 Pd와 같은 적당한 촉매 존재 하에서 수소와의 환원반응과 같은 표준 방법들에 의해 화학식 (6)의 화합물들로부터 제조될 수 있다. 화학식 (6)의 화합물들은 문헌에서 공지이거나, 또는 상기 설명된 것과 같은 페닐 또는 헤테로아릴 커플링 반응들과 같은 표준 방법들에 의해 공지의 화학식 (5)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0153] 화학식 (I)의 화합물들은 반응경로 2에 나타낸 것과 같은 표준 방법들에 의해 합성될 수도 있다. 이 경로에서, R은 $-(CR^aR^b)-O-R^2$이다.

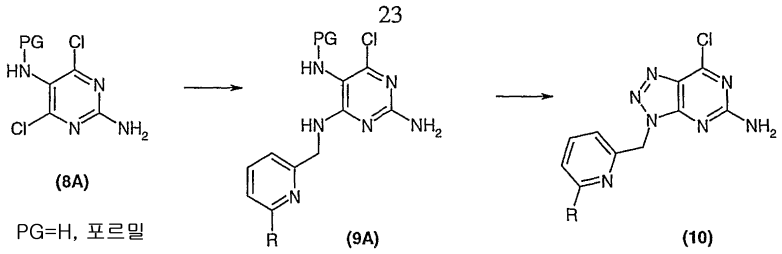
[0154] **반응경로 2**

[0155] 

[0156] 화학식 (4)의 화합물들은 상기 설명된 것과 같이, 페닐 또는 헤테로아릴 커플링 반응들과 같은 표준 방법들에 의해 화학식 (10)의 화합물들로부터 제조될 수 있다. 화학식 (10)의 화합물들은 문헌에서 기재된 방법들에 유사한 방법들에 의해 제조될 수 있다. 예로서, 화학식 (10)의 화합물들은, 이소아밀 아질산염 또는 나트륨 아질산염 처리와 같은 표준 방법들에 의해 화학식 (9)의 화합물들로부터 제조될 수 있다. 화학식 (9)의 화합물들은 상승된 온도에서, 적당한 용매 중에서 화학식 (8)의 화합물을 적절한 아민으로 처리하는 것과 같은 문헌에서 설명된 방법들에 의해 제조될 수 있다

[0157] 화학식 (10)의 화합물들은 반응경로 2의 변경된 형태에 의해 제조될 수도 있으며, 여기에서 화합물 (8)의 5-아미노기는 보호되며, 이는 반응경로 2A에 나타낸 것과 같다. 이 경로에서, R은 $-(CR^aR^b)-O-R^2$이고, PG는 보호기를 나타낸다.

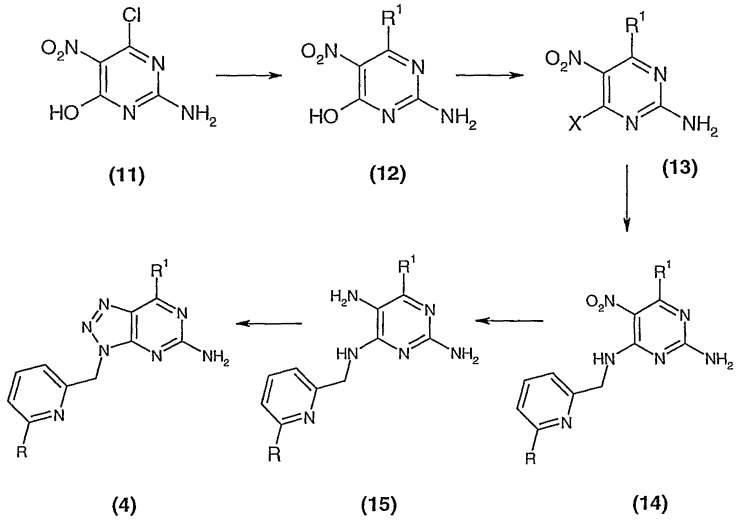
[0158] **반응경로 2A:**

[0159] 

[0160] 화학식 (10)의 화합물들은 이소아밀 아질산염 또는 나트륨 아질산염을 이용한 처리와 같은 표준 방법들에 의해 화학식 (9A)의 화합물들로부터 제조될 수 있다. 화학식 (9A)의 화합물들은 상승된 온도에서, 적당한 용매 중에서 화학식 (8A)의 화합물을 적절한 아민으로 처리하는 것과 같은 방법들에 의해 제조될 수 있다.

[0161] 화학식 (I)의 화합물들은 반응경로 3에 나타낸 것과 같은 표준 방법들에 의해 합성될 수도 있다. 이 경로에서, R은 $-(CR^aR^b)-O-R^2$을 나타낸다.

[0162] **반응경로 3**



[0163]

[0164] 화학식 (4)의 화합물들은 이소아밀 아질산염 처리와 같은 표준 방법들에 의해 화학식 (15)의 화합물들로부터 제조될 수 있다. 화학식 (15)의 화합물들은 Pd와 같은 적당한 촉매 존재 하에, 수소를 이용한 환원과 같은 표준 방법들에 의해 화학식 (14)의 화합물들로부터 제조될 수 있다. 화학식 (14)의 화합물들은 화학식(13)의 화합물들로부터, 트리에틸아민과 같은 적당한 염기 존재 하에서 적당한 아민 처리와 같은 표준 방법에 의해 제조될 수 있으며, 여기에서 X는 토실레이트(tosylate) 또는 트리플레이트(triflate)기와 같은 적당한 이탈기이다. 화학식 (13)의 화합물들(여기에서 X는 적당한 이탈기)은 문헌에서 공지이거나, 또는 트리에틸아민 또는 2,6-디메틸피리딘과 같은 적당한 염기 존재하에서 염화토실 또는 무수트리플릭산을 이용한 처리와 같은 표준 방법들에 의해 화학식 (12)의 화합물들로부터 제조될 수 있다. 화학식 (12)의 화합물들은 문헌에서 공지이거나, 또는 상기 설명된 것과 같이 페닐 또는 헤테로아릴 커플링 반응들과 같은 표준 방법들에 의해 공지의 화학식 (11)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0165] 화학식 (I)의 화합물들은 무기 또는 유기산 및 염기들로부터 유도된 약학적으로 허용가능한 염들의 형태로 사용될 수 있다. 이와같은 산 염들은 다음을 포함한다: 아세테이트, 아디페이트, 알지네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비술페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 락테이트, 말리에이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐-프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트 및 운데카노에이트. 염기염들은 암모늄염들, 알칼리 금속염들, 예컨대 나트륨염 및 칼륨염들, 알칼리 토금속염들, 예컨대 칼슘 및 마그네슘염들, 유기염기들과의 염들, 예컨대 디시클로헥실아민염들, N-메틸-D-글루카민, 및 아르기닌, 리신 등과 같은 아미노산들과의 염들. 또한, 염기성 질소-함유기들은, 저급 알킬 할라이드들, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 디알킬 술페이트들, 예컨대 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 술페이트들; 장쇄 할라이드들, 예컨대 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 아르알킬 할라이드들, 예컨대 벤질 및 페네틸 브로마이드 및 기타의 성분들로 4차화될 수 있다. 이에 따라, 수용성 또는 유용성 또는 수분산 또는 유분산성 생성물들로 수득된다.

[0166] 본 발명의 화합물은, 경구적, 비경구적, 흡입 스프레이에 의해, 국소적, 직장으로, 비강으로, 구강으로, 질로 또는 이식 저장소(reservoir)에 의해 투여될 수 있는 약학 조성물들로 제형화될 수 있다. 여기 사용된 것과 같은 "비경구적"이라는 용어는 피하, 정맥, 근육내, 관절내, 활액막내, 흉골내측, 척추강내, 간내, 병소내(intralesional) 및 두개골내 주사 또는 주입 기술을 포함한다.

[0167] 약학 조성물들은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체들을, 임의의 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함할 수 있다. 여기 사용된 것과 같은 '담체'라는 용어는 허용가능한 보조제들 및 비히클들을 포함한다. 본 발명의 약학 조성물에 사용될 수 있는 약학적으로 허용가능한 담체들은 이에 제한되지는 않지만, 다음을 포함한다: 이온 교환체들, 알루민, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질들, 예컨대 인간

혈청 알부민, 버퍼 물질들 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르빈산, 칼륨 소르베이트, 포화 식물성 지방산들의 부분 글리세라이드화 혼합물들, 물, 염들 또는 전해질들, 예컨대 프로타민 술페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연염들, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스계 물질들, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스들, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체들, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지(wool fat).

[0168] 약학 조성물들은 멸균 주사제제, 예로서 수성 또는 유성의 멸균 주사 현탁액 형태일 수 있다. 이 현탁액은 적당한 분산 또는 습윤제들 및 현탁화제들을 사용하여 당 분야에서 공지된 기술들에 따라 조제될 수 있다. 상기 멸균 주사제제는 비독성의 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의, 예로서 1,3-부탄디올 중 용액으로서, 멸균 주사 용액 또는 현탁액일 수도 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클들 및 용매들 중에는, 물, 링거용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가적으로, 멸균, 불휘발성유들(fixed oil)이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위하여, 임의의 완화성 지방유(bland fixed oil)가 사용될 수 있으며, 이는 합성 모노-글리세라이드 또는 디-글리세라이드를 포함한다. 올레산 및 그의 글리세라이드 유도체들과 같은 지방산들은 주사용 제제에서 유용하며, 올리브유 또는 피마자유와 같은 천연의 약학적으로 허용가능한 오일들도, 특히 이들의 폴리옥시에틸화 형태로서 유용하다. 이들 오일 용액들 또는 현탁액들은 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제도 함유할 수 있다.

[0169] 약학 조성물들은, 이에 제한되지는 않지만 캡슐, 정제, 수성 현탁액들 또는 용액들을 포함하는 임의의 경구적으로 허용가능한 투약 형태로 경구투여될 수 있다.

[0170] 경구 용도의 정제의 경우, 흔히 사용되는 담체들은 락토오스 및 옥수수 전분을 포함한다. 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제들도 전형적으로 첨가된다. 캡슐형태의 경구 투여에 유용한 희석제들은 락토오스 및 건조 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁액들이 경구 용도에 필요한 경우, 활성 성분은 유화제 및 현탁화제들과 조합된다. 바람직한 경우, 일정 감미제, 풍미제 또는 착색제들도 첨가될 수 있다.

[0171] 선택적으로, 약학 조성물들은 직장 투여를 위해 좌약 형태로 투여될 수 있다. 이들은 실온에서 고체이지만 직장 온도에서는 액체여서, 약물을 직장에서 용해시키는 적당한 비자극성 부형제와 약제를 혼합하여 제조될 수 있다. 이러한 물질들은 코코아 버터, 밀납 및 폴리에틸렌 글리콜들을 포함한다.

[0172] 약학 조성물들은, 특히 치료 타겟이, 눈, 피부 또는 하부 내장관을 포함하는 국소 적용에 의해 용이하게 접근가능한 영역들 또는 기관들을 포함하는 경우, 국소적으로 투여될 수 있다. 적당한 국소 제형들은 이들 영역들 또는 기관들에 대해 쉽게 제조된다.

[0173] 하부 내장관에 대한 국소 적용은 직장 좌약 제형(상기 참조)으로, 또는 적당한 관장 제형으로 실현될 수 있다. 국소-경피 패치들도 사용될 수 있다.

[0174] 국소 적용을 위한, 약학 조성물들은 하나 이상의 담체들 중에 현탁 또는 용해된 활성 성분을 함유하는 적당한 연고로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물들의 국소 투여용 담체들은, 이에 제한되지는 않지만, 광유, 액상 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함한다. 선택적으로, 약학 조성물들은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체들에 현탁 또는 용해된 활성 성분들을 함유하는 적당한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다.

[0175] 적당한 담체들은 이에 제한되지는 않지만, 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함한다.

[0176] 눈 용도를 위하여, 약학 조성물들은 등장성, pH 조절된 멸균 식염수 중 미크론화 현탁액들로서, 또는 바람직하게는, 등장의 pH 조절된 멸균 식염수 중 용액으로서, 염화벤질알코늄과 같은 보존제와 함께 또는 보존제 없이, 제형화될 수 있다

[0177] 선택적으로, 눈 용도를 위하여, 약학 조성물들은 바셀린과 같은 연고로 제형화될 수 있다.

[0178] 약학 조성물들은 의료용분무기(nebulizer), 건조분말 흡인기 또는 계량화된 투여량(metered dose) 흡인기의 이용을 통한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수도 있다. 이러한 조성물들은 약학 제형 기술분야에서 공지된 기술들에 따라 제조되며, 벤질알코올 또는 기타 적당한 보존제들, 생물학적 이용성을 향상시키기 위한 흡수 촉진제들, 플루오로카본, 및/또는 기타 통상적인 가용화 또는 분산제들을 사용하여, 식염수 중 용액으로서 제조될 수 있다.

[0179] 일회 투여 형태를 생산하기 위하여 담체 물질들과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 처리 대상 및 특정 투여 방

법에 따라 달라질 것이다. 그러나, 임의의 특정 환자를 위한 특정 투여 및 치료 섭생은, 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강상태, 성별, 식이, 배설율, 약 혼합 및 치료 의사의 판단 및 치료되는 특정 질병의 심각도를 포함하는, 각종 인자들에 따라 달라질 것이다. 활성 성분의 양도, 존재하는 경우, 그 성분과 함께 투여되는 치료 또는 예방제에 따라 달라질 수 있다.

[0180] 약학 조성물은 화학식 (I)의 화합물의 유효량을 포함할 수 있다. 유효량은 치료되는 환자에게 치료 효과를 부여하는데 요구되는 양으로서 정의되며, 저해제 성질, 환자의 체구, 치료 목적, 치료될 병리학 성질, 사용된 특이적 약학 조성물, 치료 의사의 판단과 같은 각종 인자들에 따라 달라질 것이다. 참고로, Freireich 등, Cancer Chemother. Rep. 1966, 50, 219 및 Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardley, N.Y., 1970, 537 참조. 일일 당 약 0.001 내지 약 100mg/kg체중의 투여량 수준, 바람직하게는 일일 당 약 0.1 내지 약 10mg/kg체중의 활성 성분 화합물이 사용된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0181] 하기 실시예들은 단지 예시 목적을 위한 것으로, 본 발명을 제한하고자 의도되는 것은 아니다.

[0182] **실시예들**

[0183] 실시예 1: S-7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[테트라하이드로푸란-3-일]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0184] 2-아미노-6-클로로-5-니트로-4-피리미딘올

[0185] 250mL(5부피)의 진한 황산을 1000mL 둥근바닥 플라스크 내에서 교반하였다(22℃). 여기에, 2-아미노-6-클로로-4-피리미딘올(50g)을 분할하여 첨가하였다. 초기 첨가들과 함께 온도가 급속히 증가되었으며, 40℃ 온도에서 안정화되었다. 이후의 첨가들은 온도에 대한 영향이 적었으며, 최대 약 45℃인 것으로 기록되었다. 발연 질산(45mL, 0.9부피) 첨가 전에, 상기 혼합물을 20℃로 냉각시켰다(얼음조 사용). 대략 1.5mL를 분할하여(피펫 볼륨 반영), 질산을 일정한 속도(각 분할 사이에 약 1분)로 적가하였다. 초기 분할액들이 온도에 가장 큰 영향을 미쳤으며, 제어된 발열은 얼음조의 영향 하에 20℃로 다시 온도가 내려가기 전 약 26℃의 온도에 도달되었다. 이후의 분할액들은 적은 영향을 미쳤으며, 온도는 약 21℃로 유지되었다. 45mL의 발연 질산을 이러한 방식을 첨가한 후, 그 혼합물을 2시간 동안 교반시켰다(이 기간 동안 얼음조를 제거하고, 온도는 약 22℃의 실온에서 안정화되었다). 혼합물 전체를 교반된 얼음/물(1200mL) 상에 붓고, 결과의 황색 고체를 진공 하에 여과시켰다. 생성물을 물(600mL), 에탄올(600mL) 및 디에틸에테르(600mL)로 연속하여 세척하였다. 이 방법으로 63.5g(98% 수율)의 목적하는 니트로-피리미딘올을 수득하였다.

[0186] 2-아미노-6-(5-메틸-2-푸릴)-5-니트로-4-피리미딘올(12)

[0187] 1100mL(22부피)의 테트라하이드로푸란 및 550mL(11부피)의 탄산나트륨 수용액의 이상성(biphasic) 용매 혼합물을 22℃에서 3000mL 3목 둥근바닥 플라스크 내에서 교반하였다. 여기에 2-아미노-6-클로로-5-니트로-4-피리미딘올(11)을 분할하여 첨가하였다. 결과의 황색 용액을 약 30mL THF 중의 5-메틸푸란-2-보론산 용액(초기, 0.43몰, 2당량 2-메틸푸란)으로 처리하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (5%, 0.0072몰, 8.32g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 70℃의 온도로 가열하였다. 반응 혼합물을 22℃로 냉각하였다. 소량의 혼탁이 이 시점에서 나타났다. 전체 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공에서 감압하여 테트라하이드로푸란상을 제거하여, 알칼리성 수성상만을 남겼다. 1000mL(20부피)의 에틸 아세테이트를 첨가하고, 이 혼합물을 격렬하게 15분 동안 교반하였다(이 단계는 중성 오염물들, 특히 트리페닐포스핀 옥사이드를 세척해 없애는(wash out) 역할을 한다). 수성상 및 유기상을 분리하고, 유기상을 수성 탄산나트륨(800mL)으로 재추출하였다. 얼음조를 이용하여 조합된 수성상을 냉각시키고, 산성화시켜 pH 7로 하였다(HCl을 적가). 결과의 선명한(bright) 황색 침전물을 진공 하에 여과하고, 물로 세척하고 40℃에서 건조시켰다. 이 방법으로 37.8g(67%)의 목적 생성물을 수득하였다.

[0188] 5-메틸푸란-2-보론산

[0189] 1000mL(25부피)의 무수 테트라하이드로푸란을 22℃에서 질소 분위기 하에, 2000mL 3-목 플라스크 내에서 교반하였다. 41.16mL(0.43몰)의 2-메틸푸란을 첨가한 후, 65mL(0.43몰, 1당량)의 N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민을 첨가하였다. 이 용액을 -78℃로 냉각시키고, n-부틸리튬(1당량, 172mL, 헥산 중 2.5M 용액)으로 적하 처리

하였다. 이 용액을 22℃로 서서히 가온하기 전에 -78℃에서 추가 15분 동안 교반하였다. 트리메틸보레이트(2당량, 0.86몰, 96.4mL)의 적가 전에, 이 용액을 -78℃로 재냉각시켰다. 다시, 이 용액을 22℃로 서서히 가온되도록 하였다. 메탄올:물(9:1, 280mL)의 첨가에 의해 새롭게 형성된 보론산 에스테르의 가수분해를 달성하였다. 15분 후 전체 용액을 진공으로 감압시켜 황색/백색 고체만을 남겼다. 완전한 가수분해를 보장하기 위하여, 이 고체를 추가의 메탄올(100mL) 중에 취하여 4회 진공 감압시켜, 최종적으로 어두운 주황색의 조생 잔사를 남겼다. 이 잔사를 약 30mL THF 중에 취하여 상기 상술된 스즈키(Suzuki) 커플링에 직접 사용하였다 - 사용된 2-메틸푸란의 초기량은 2당량의 피리미딘올 출발물질에 대응하였다.

[0190] 4-(5-메틸-2-푸릴)-5-니트로-6-(p-톨루엔술포닐옥시)피리미딘-2-아민 (13)

[0191] 화염-건조된 3목 플라스크 중 건조 아세토니트릴(800mL, 40부피) 중 2-아미노-6-(5-메틸-2-푸릴)-5-니트로-4-피리미딘올(12) (20.96g, 0.089몰)의 교반된 현탁액을 트리에틸아민(27.24mL, 0.196몰, 2.2당량)으로 처리하였다. 결과의 트리에틸아민 염은 반응 용매 중에 확실히 비가용성이어서, 짙은 황색 침전물이 명백하게 나타났다. 이 혼합물을 50℃의 온도로 가열하고, 염화 파라-톨루엔술포닐(18.57g, 0.097몰, 1.1당량)로 분할하여 처리하였다. 황색 침전물은 어두운 주황/갈색 용액으로 신속히 대체되었다. 50℃에서 교반을 추가 3.5시간 동안 계속하였으며, 그 후 LC-MS 및 TLC(1:1 EtOAc:이소-헥산) 분석은 반응 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 22℃로 냉각시키고, 진공 감압하여 연갈색 고체를 수득하였다. 이를 디클로로메탄(800mL, 40부피) 중에 용해시키고, 1.2M 수성 염산으로 2회 세척하였다.

[0192] 유기성 분획물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공 감압하여 크림색 고체를 수득하였다. 톨루엔으로 적정하여 과량의 염화토실을 제거하여 원하는 토실화 생성물(화합물 13)을 회백색 고체로서 수득하였다. 40℃에서 건조하여 22.33g이 남았다(65 % 수율).

[0193] (S)-{6-(테트라하이드로푸란-3-일]옥시메틸]피리딘-2-일메틸아미노}-4-(5-메틸-2-푸릴)-5-니트로피리미딘-2-아민

[0194] 밀봉된, 화염-건조된 3목 플라스크 중의 건조 디메톡시에탄(1100mL, 40부피) 중의 4-(5-메틸-2-푸릴)-5-니트로-6-(p-톨루엔술포닐옥시)피리미딘-2-아민 (13) (26.3g, 0.067몰)의 교반 용액을 건조 DME 중의 (S)-6-(테트라하이드로푸란-3-일옥시메틸)-2-피리미딘메탄아민 용액(16.72g, 0.080몰, 1.2당량)으로 처리하였다. 이 용액을 이어서 트리에틸아민(27.96mL, 0.201몰, 3당량)으로 처리하고, 50℃의 온도로 가온하였다. 18시간 후, LC-MS 분석은 상기 반응이 약 90% 완료되었음을 나타내었다(TLC(1:1 EtOAc:이소-헥산)는 잔여 출발물질을 나타내었고 추가의 트리에틸아민 첨가 및 보다 긴 반응시간에 의해서는 반응이 더 진행되지 않았음을 나타내었다). 반응 혼합물을 22℃로 냉각시키고, 1.25M HCl(aq)(1200mL)에 부었다. 여기에, 에틸 아세테이트(1000mL)를 첨가하고, 이 혼합물을 격렬하게 15분 동안 교반하였다. 수성상을 분리하고, 2M 탄산나트륨 수용액을 사용하여 중화시켰다. 결과의 진한 황색 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 40℃에서 건조시켰다. 이 방법으로 24.61g(86% 수율)의 원하는 생성물을 수득하였다.

[0195] (S)-3-{6-(테트라하이드로푸란-3-일)옥시메틸]피리딘-2-일메틸}-7-(5-메틸-2-푸릴)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일아민

[0196] 에탄올(900mL, 37부피) 중의 (S)-{6-(테트라하이드로푸란-3-일)옥시메틸]피리딘-2-일메틸아미노}-4-(5-메틸-2-푸릴)-5-니트로피리미딘-2-아민(4) (24g, 0.056몰)의 교반 현탁액에 백금(IV) 산화물(결정, 1.27g, 0.0056몰, 10% 당량)을 첨가하였다. 이 플라스크를 철저히 배기시키고, 수소 분위기 하에 배치하였다. 22℃에서 18시간 후, 출발물질의 이전의 현탁액은 이제 트리아민의 어두운 용액이 되었다(TLC 및 초기 ^{1}H NMR에 의해 확인). Celite 패드를 통하여 용액을 여과시키고, 여과물을 진한 HCl(30mL)로 산성화시켰다. 이 산성 용액을 0℃로 냉각시키고, 아질산나트륨 수용액(15.46g, 0.224몰, 4당량, 60mL H_2O)을 적하하여 처리하였다. 용액을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 이용하여 이 반응 혼합물을 염기화하였다(pH 약 8). 에탄올 용매를 진공으로 제거하여, 잔여 수성 분획으로부터 생성물을 침전시켰다. 연갈색 고체를 여과하고, 40℃에서 건조시켰다. 이 방법으로 20.62g(90% 수율)의 표제 화합물을 약 95% 순도로 수득하였다.

[0197] 실시예 1A: *S*-7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[테트라하이드로푸란-3-일]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-아민, 대체 합성(alternate synthesis)

[0198] (S)-2-브로모메틸-6-(테트라하이드로푸란-3-일옥시메틸)피리딘

[0199] 실시예 32의 최종 단계에 대해 설명된 알킬화 방법에 의하여, 2,6-비스(브로모메틸)피리딘 및 (S)-테트라하이드로푸란-3-올로부터 제조하여 표제의 화합물(24%)을 수득하였다;

[0200] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7.70 (1H, t, *J* 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.34 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 4.67-4.59 (2H, m), 4.52 (2H, s), 4.31-4.26 (1H, m) 3.98-3.81 (4H, m), 2.11-1.99 (2H, m); $(M+H)^+$ 272, 274.

[0201] (S)-3-{6-(테트라하이드로푸란-3-일)옥시메틸}피리딘-2-일메틸]-7-(5-메틸-2-푸릴)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일아민

[0202] 실시예 36에 기재된 알킬화방법에 의해, 7-(5-메틸-2-푸릴)-1*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민 및 (S)-2-브로모메틸-6-(테트라하이드로푸란-3-일옥시메틸)피리딘으로부터 제조되었다.

[0203] Mp: 207.4 - 207.8 ºC; IR ν_{max} (DR)/cm^{-1} 3514, 3294, 3170, 2938, 2868, 1631, 1609, 1576, 1540, 1498, 1459 and 1431; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 7.88 (1H, d, *J* 3.5 Hz), 7.78 (1H, t, *J* 8.0 Hz), 7.35 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 7.27 (2H, br s), 7.05 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 6.52 - 6.50 (1H, m), 5.74 (2H, s), 4.51 - 4.44 (2H, m), 4.23 - 4.20 (1H, m), 3.76 - 3.61 (4H, m), 2.46 (3H, s), 1.94 - 1.89 (2H, m); $(M+H)^+$ 408; Anal. Calcd for $C_{16}H_{15}N_7O$ + 2 HCl + 1.5 H_2O에 대한 분석계산치: C, 45.62; H, 4.79; N, 23.27. 실측치: C, 45.63; H, 4.71; N, 23.14.

[0204] (R)-3-{6-(테트라하이드로푸란-3-일)옥시메틸]피리딘-2-일메틸}-7-(5-메틸-2-푸릴)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일아민

[0205] 실시예 36에 기재된 알킬화 방법에 의해, 7-(5-메틸-2-푸릴)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민 및 (R)-2-브로모메틸-6-(테트라하이드로푸란-3-일옥시메틸)피리딘으로부터 제조되었다

[0206] mp: 169.7-170.6º C; IR ν_{max} (DR)/cm^{-1} 3514, 3294, 3171, 2940, 2867, 1632, 1574, 1540, 1496, 1457 and 1431; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 7.88 (1H, d, *J* 3.5 Hz), 7.78 (1H, t, *J* 8.0 Hz), 7.35 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 7.27 (2H, br s), 7.05 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 6.52 - 6.50 (1H, m), 5.74 (2H, s), 4.51 - 4.44 (2H, m), 4.23 - 4.20 (1H, m), 3.76 - 3.61 (4H, m), 2.46 (3H, s), 1.94 - 1.89 (2H, m); $(M+H)^+$ 408.

[0207] 실시예 1B: *S*-7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[테트라하이드로푸란-3-일]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민, 대체 합성

[0208] 2-클로로메틸피리딘

[0209] 2-클로로메틸피리딘 HCl(120 g, 0.732몰, 1당량)을 500mL 탈염수에 용해시켰다. 고체 $NaHCO_3$(67.60g, 0.805몰, 1.1당량)을 조금씩 나누어 첨가하였으며, 이 혼합물을 가스 발생이 멈출때까지 교반하였다. 자유 염기를 2×800mL 에틸 아세테이트로 추출하였다; 조합된 추출물들을 300mL의 포화 염수로 세척하고 증발시켜 표제의 화합물(90.43g, 97%)을 적색 오일로서 수득하였다.

[0210] (S)-2-(테트라하이드로푸란-3-일옥시메틸)피리딘

[0211] 질소 라인 하에서 3목 플라스크를 노즐을 통하여 무수 THF(600mL)로 충전시켰다. NaH(광유 중 60% 분산액, 21.16g, 0.529몰, 1.5당량)를 격렬한 교반 하에 용매 중에 현탁시켰다. (S)-(+)-3-히드록시테트라하이드로푸란(34.14g, 0.388몰, 1.1당량)을 첨가하고 실온에서 30분 동안 교반하였다. 2-클로로메틸피리딘(1a; 45.00g, 0.353몰, 1당량)을 말끔히 첨가하고, 이 혼합물을 환류상태로 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 520mL 포화 염화암모늄 수용액으로 냉각시켰다. THF를 감압하에 제거하고, 수성 잔여물을 2×

800mL 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 추출물들을 250mL 포화 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 증발 건조시켰다. 갈색의 유성 잔여물을 520mL 아세토니트릴에 취하고, 잔여 광유를 330mL 헥산으로 추출하였다. 아세토니트릴을 진공 증발시켜 갈색 잔여물이 남았으며, 수율은 87% 였다; LC-MS 체류시간 1.22분; $(M+H)^+$ 180.

[0212] (S)-2-(테트라하이드로푸란-3-일옥시메틸)피리딘-1-옥사이드

[0213] (S)-2-(테트라하이드로푸란-3-일옥시메틸)피리딘(110.33g, 0.616몰, 1당량)을 900mL DCM 중에 용해시키고, 얼음조 중에서 냉각시켰다. 3-클로로퍼옥시벤조산(151.77g, 0.677몰, 1.1당량)을 첨가하고, 용액을 실온으로 가온하고, 하룻밤동안 교반하였다. K_2CO_3(85.09g, 0.616몰, 1당량)을 고체로서 첨가하고 2시간 동안 교반하였다. 백색 침전물을 여과하고, 여과박을 디클로로메탄으로 세척하였다. 또다른 분량의 K_2CO_3(85.09g, 0.616몰, 1당량)을 여과물에 첨가하고 3일 동안 교반하였다. 백색 고체를 여과하고, 여과액을 증발시켜 표제의 화합물(119.62g, 99%)을 황색 오일로서 수득하였다; LC-MS 체류시간 1.27분; $(M+H)^+$ 196.

[0214] (S)-6-(테트라하이드로푸란-3-일옥시메틸)피리딘-2-카르보니트릴

[0215] (S)-2-(테트라하이드로푸란-3-일옥시메틸)피리딘-1-옥사이드(24.08g, 0.123몰, 1당량)를 무수 DCM(400 mL) 중에 용해시켰다. N,N-디메틸카르바밀 클로라이드(19.89g, 0.185몰, 1.5당량)를 첨가하고, 이어서 트리메틸실릴 시아나이드(18.35g, 0.185몰, 1.5당량) 첨가하였다. 용액을 40℃에서 24시간 동안 교반하였다(용액이 적색으로 변함). 이 반응물을 실온으로 냉각시킨 후, 2M Na_2CO_3 수용액을 첨가하고(80mL), 하룻밤동안 교반하였다. 이 에멀션을 여과하여, 백색 침전물만이 남았다. 층들을 분리하고, 유기층을 증발시켜 갈색 오일이 남았다. 이를 에틸 아세테이트(160mL) 중에 용해시키고, 2-M Na_2CO_3 수용액(160mL)을 첨가하고 2시간동안 교반하였다. 층들을 분리하고, 유기층을 포화 염수(30mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 증발시켜 갈색 오일이 남았다; LC-MS 체류시간 1.82분; $(M+H)^+$ 205.

[0216] (S)-6-(테트라하이드로푸란-3-일옥시메틸)-2-피리딘메탄아민

[0217] (S)-6-(테트라하이드로푸란-3-일옥시메틸)피리딘-2-카르보니트릴(0.206몰, 1당량)을 0℃에서 질소 하에 보란(THF 중 1-M, 290mL, 0.290몰, 3당량)에 첨가하였다. 그 후 이 반응물을 환류하도록 5시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 100mL 메탄올로 냉각시키고(발열), 증발시켰다. 조합된 잔여물들에 2M 수성 HCl(310mL)을 첨가하였다(pH 1). 냉각 후, 5M NaOH (35mL)를 이용하여 이 혼합물의 pH를 7로 하였다. 이 수성 혼합물을 2×500mL의 디클로로메탄으로 추출하였다. 이들 유기 추출물들을 폐기하였다. 이 수성상을 5N NaOH(100mL)를 이용하여 pH 14로 하고, 2×1000mL DCM으로 추출하였다. (알칼리 용액으로부터의) 수집된 이 유기 추출물들을 100mL 포화 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 증발시켜 호박색 오일로서 표제의 화합물(50.70g, 2단계에 걸쳐 39%)을 수득하였다; LC-MS 체류시간 0.62분; $(M+H)^+$ 205.

[0218] 실시예 2: 7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[1-히드록시-1-메틸에틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0219] 실시예 36에 기재된 알킬화 방법에 의해, 7-(5-메틸-2-푸릴)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민 및 2-(6-브로모메틸피리딘-2-일)프로판-2-올로부터 제조하였다.

[0220] IR ν_{max} (DR)/cm^{-1} 3487, 3335, 3120, 2974, 2926, 1517, 1540, 1491 및 1418; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 7.88 (1H, d, *J* 3.5 Hz), 7.74 (1H, t, *J* 8.0 Hz), 7.54 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 7.30 (2H, br s), 6.95 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 6.52 - 6.51 (1H, m), 5.76 (2H, s), 5.15 (1H, s), 2.46 (3H, s), 1.27 (6H, s); $(M+H)^+$ 366.

[0221] 실시예 3: 7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[1-히드록시-1-시클로펜틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0222] 2-(1-히드록시-1-시클로펜틸)피리딘

[0223] 실시예 10에 기재된 방법에 의해 2-브로모피리딘 및 시클로펜타논으로부터 제조되었다.

[0224] 2-(1-히드록시-1-시클로펜틸)피리딘-N-옥사이드

[0225] 실시예 10에 기재된 방법에 의해 2-(1-히드록시-1-시클로펜틸)피리딘으로부터 제조되었다;

[0226] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.68 – 1.78 (2H, m), 1.96 – 2.06 (4H, m), 2.26 – 2.35 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.24 (1H, dd, *J* 6.5 Hz, 2.0 Hz), 7.32 – 7.41 (2H, m), 8.26 (1H, dd, *J* 6.0 Hz, 1.0 Hz); $(M+H)^+$ 180.

[0227] 6-(1-히드록시-1-시클로펜틸)피리딘-2-카르보니트릴

[0228] 실시예 10에 기재된 방법에 의해 2-(1-히드록시-1-시클로펜틸)피리딘-N-옥사이드로부터 제조되었다;

[0229] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.74 – 1.94 (6H, m), 2.15 – 2.22 (2H, m), 7.49 (1H, dd, *J* 7.5 Hz, 1.5 Hz), 7.72 – 7.80 (2H, m)

[0230] 6-(1-히드록시-1-시클로펜틸)피리딘-2-메탄아민

[0231] 실시예 10에 상기 기재된 방법에 의해 6-(1-히드록시-1-시클로펜틸)피리딘-2-카르보니트릴로부터 제조되었다;

[0232] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.48 (2H, s), 1.66 – 1.75 (2H, m), 1.78 – 1.92 (6H, m), 3.83 (2H, s), 5.12 (1H, s), 7.01 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.08 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 7.51 (1H, t, *J* 8.0 Hz); $(M+H)^+$ 194.

[0233] N-(2-아미노-6-클로로-4-[6-(1-히드록시-1-시클로펜틸)피리딘-2-메틸아미노]피리미딘-5-일)포름아미드

[0234] 실시예 10에 기재된 방법에 의해 N-(2-아미노-4,6-디클로로피리미딘-5-일)포름아미드 및 6-(1-히드록시-1-시클로펜틸)피리딘-2-메탄아민으로부터 제조하여 크림색 분말로 표제의 화합물을 수득하였다;

[0235] NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1.68 – 1.80 (4H, m), 1.81 – 1.92 (2H, m), 2.04 – 2.12 (2H, m), 4.56 (2H, d, *J* 5.5 Hz), 5.01 (1H, s), 6.45 (2H, s), 7.11 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 7.34 (1H, t, *J* 6.0 Hz), 7.52 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.69 (1H, t, *J* 7.5 Hz), 8.19 (1H, s), 9.21 (1H, s); $(M+H)^+$ 363.

[0236] 7-클로로-3-(6-[1-히드록시-1-시클로펜틸]피리딘-2-일메틸)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2-아민

[0237] 실시예 10에 기재된 방법에 의해 N-(2-아미노-6-클로로-4-[6-(1-히드록시-1-시클로펜틸)피리딘-2-메틸아미노]피리미딘-5-일)포름아미드로부터 제조하였다;

[0238] NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1.44 – 1.51 (2H, m), 1.55 – 1.62 (2H, m), 1.67 – 1.76 (4H, m), 4.96 (1H, s), 5.78 (2H, s), 7.07 (1H, d, *J* 7.0 Hz), 7.54 (1H, d, *J* 8.5 Hz), 7.61 (2H, s), 7.73 (1H, t, *J* 7.5 Hz); $(M+H)^+$ 335.

[0239] 3-(6-[1-히드록시-1-시클로펜틸]피리딘-2-일메틸)-7-(5-메틸-2-푸릴)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2-아민

[0240] 실시예 10에 기재된 방법에 의해 7-클로로-3-(6-[1-히드록시-1-시클로펜틸]피리딘-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2-아민으로부터 제조되었다.

[0241] IR ν_{max} (DR)/cm^{-1} 3325, 3203, 2959, 2871, 1537, 1504, 1433, 1325, 1206, 1107, 1026 및 794; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1.47 – 1.55 (2H, m), 1.57 – 1.63 (2H, m), 1.67 – 1.76 (2H, m), 1.80 – 1.87 (2H, m), 2.46 (3H, s), 4.97 (1H, s), 5.76 (2H, s), 6.50 (1H, dd, *J* 3.5 Hz, 1.0 Hz), 6.98 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.23 (2H, s), 7.55 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.72 (1H, t, *J* 7.5 Hz), 7.87 (1H, d, *J* 3.0 Hz); $(M+H)^+$392.

[0242] 실시예 4: 7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[1-히드록시-1-시클로헥실]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0243] 1-(6-[터셔리-부틸디메틸실릴옥시메틸]피리딘-2-일)-1-시클로헥산올

[0244] 실시예 10에 기재된 방법에 의해 6-브로모-O-(터셔리-부틸디메틸실릴)-2-피리딘메탄올 및 시클로헥사논으로부터 제조하여 황색 오일로서 표제의 화합물을 수득하였다

[0245] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 0.13 (6H, s), 0.96 (9H, s), 1.61 – 1.91 (10H, m), 4.82 (2H, s), 5.17 (1H, s), 7.21 (1H, dd, *J* 8.0 Hz, 1.0 Hz), 7.38 (1H, dd, *J* 7.5 Hz), 1.0 Hz), 7.71 (1H, t, *J* 7.5 Hz). TLC (Hex:EtOAc (9:1)) Rf = 0.30**

[0246] 6-(1-히드록시-1-시클로헥실)-2-피리딘메탄올

[0247] 실시예 27 중 최종 단계에 대해 기재된 방법에 의해 1-(6-[터셔리-부틸디메틸실릴옥시메틸]피리딘-2-일)-1-시클로헥산올로부터 황색 오일로서 표제의 화합물(0.35g, 정량적)을 수득하였다;

[0248] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.67- 1.89 (10H, m), 3.73 – 3.77 (1H, m), 4.78 (2H, s), 7.17 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.34 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 7.71 (1H, t, *J* 7.5 Hz); $(M+H)^+$ 208.

[0249] 1-(6-브로모메틸피리딘-2-일)-1-시클로헥산올

[0250] 실시예 31에 기재된 브롬화 방법에 의하여 6-(1-히드록시-1-시클로헥실)-2-피리딘메탄올로부터 제조하여 황색 오일로서 표제의 화합물(0.30g, 44%)을 수득하였다;

[0251] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.62 – 1.89 (10H, m), 4.55 (2H, s), 4.89 (1H, s), 7.30 (1H, dd, *J* 8.0 Hz, 1.0 Hz), 7.34 (1H, dd, *J* 7.5 Hz, 1.0 Hz), 7.71 (1H, t, *J* 7.5 Hz); $(M+H)^+$ 270.

[0252] 3-(6-[1-히드록시-1-시클로헥실]피리딘-2-일메틸)-7-(5-메틸-2-푸릴)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2-아민

[0253] 실시예 36에 기재된 알킬화 방법에 의해 7-(5-메틸-2-푸릴)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민 및 1-(6-브로모메틸피리딘-2-일)-1-시클로헥산올로부터 제조하였다:

[0254] IR ν_{max} (DR)/cm^{-1} 3321, 3205, 2931, 2857, 1604, 1573, 1537, 1503, 1433, 1326, 1206 and 794; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 0.81 – 0.87 (1H, m), 1.02 – 1.15 (1H, m), 1.33 – 1.43 (4H, m), 1.50 – 1.73 (4H, m), 2.46 (3H, s), 4.87 (1H, s), 5.76 (2H, s), 6.51 (1H, dd, *J* 3.5 Hz, 1.0 Hz), 6.95 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.29 (2H, s), 7.53 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 7.73 (1H, t, *J* 7.5 Hz), 7.88 (1H, d, *J* 3.5 Hz).

[0255] 실시예 5: 7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[4-히드록시테트라하이드로피란-4-일]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0256] 상기 기재된 것과 같이, 7-클로로-3-(6-[4-히드록시테트라하이드로피란-4-일]피리딘-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2-아민 및 5-메틸-2-푸란보론산으로부터 실시에 10에서와 같이 제조하여 표제의 화합물을 수득하였다.

[0257] IR ν_{max} (DR)/cm^{-1} 3305, 3206, 2956, 1731, 1680, 1622, 1494, 1372, 1226, 1142, 1029 및 792; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1.39 (2H, d, *J* 12.5 Hz), 2.09 (2H, dt, *J* 12.5 Hz), 2.45 (3H, s), 3.63 – 3.73 (4H, m), 5.28 (1H, s), 5.97 (2H, s), 6.49 (1H, d, *J* 3.5 Hz), 7.03 (2H, s), 7.11 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.63 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.70 (1H, d, *J* 3.5 Hz), 7.82 (1H, t, *J* 7.5 Hz); $(M+H)^+$ 408.

[0258] 실시예 6: 7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[1-히드록시시클로부틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0259] 4-(6-[1-히드록시-1-시클로부틸]피리딘-2-메틸아미노)-6-(5-메틸-2-푸릴)-5-니트로피리미딘-2-아민

[0260] 실시예 1에 기재된 방법에 의해 6-(5-메틸-2-푸릴)-5-니트로-4-(p-톨루엔술포닐옥시)피리미딘-2-아민 및 6-(1-히드록시-1-시클로부틸)피리딘-2-메탄아민으로부터 황색 고체로서 표제의 화합물(0.14g, 38%)을 수득하였다.

[0261] NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 8.90 (1H, br t), 7.75 (1H, t, *J* 7.7 Hz), 7.47 (1H, d, *J* 7.7 Hz), 7.34 (2H, br s), 7.21 (1H, d, *J* 7.7 Hz), 6.90 (1H, d, *J* 2.9 Hz), 6.27 (1H, d, *J* 2.9 Hz), 5.71 (1H, br s), 4.78 (2H, d, *J* 3.9 Hz), 2.59 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.20 (2H, m), 1.89 (2H, m); $(M+H)^+$ 397.

[0262] 3-{6-[1-히드록시-1-시클로부틸]피리딘-2-일메틸)-7-(5-메틸-2-푸릴)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민

[0263] 실시예 1에 기재된 방법에 의해 4-(6-[1-히드록시-1-시클로부틸]피리딘-2-메틸아미노)-6-(5-메틸-2-푸릴)-5-니트로피리미딘-2-아민으로부터 베이지색 고체로서 표제의 화합물(0.05g, 38%)을 수득하였다.

[0264] NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1.36 - 1.44 (1H, m), 1.61 - 1.69 (1H, m), 2.03 - 2.10 (2H, m), 2.19 - 2.25 (2H, m), 2.46 (3H, s), 5.62 (1H, s), 5.81 (2H, s), 6.51 (1H, d, *J* 2.5 Hz), 7.08 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.22 (2H, b), 7.44 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 7.73 (1H, t, *J* 8.0 Hz), 7.87 (1H, d, *J* 3.5 Hz); $(M+H)^+$ 378.

[0265] 실시예 7: S-7-페닐-3-(6-[테트라하이드로푸란-3-일]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0266] *N*-[2-아미노-4-클로로-6-({6-[(S)-(테트라하이드로-푸란-3-일)옥시메틸]피리딘-2-일메틸}아미노)피리미딘-5-일]포름아미드

[0267] 프로판-2-올(165mL) 중의 N-(2-아미노-4,6-디클로로피리미딘-5-일)포름아미드(17.24g, 82.46밀리몰), 6-[(S)-(테트라하이드로푸란-3-일)옥시메틸]피리딘-2-일메틸아민(18.89g, 90.70밀리몰) 및 트리에틸아민(12.64mL, 90.70밀리몰)의 혼합물을 환류상태로 2시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 결과의 침전물을 여과시키고, 차가운 프로판-2-올로 세척하고 건조하여 분홍색 고체로서 표제의 화합물(22.66g, 73%)을 수득하였다; LC-MS 체류시간 1.46분, $(M+H)^+$ 379.

[0268] 6-클로로-N^4-[6-[(*S*)-(테트라하이드로푸란-3-일)옥시메틸]피리딘-2-일메틸)피리미딘-2,4,5-트리아민

[0269] EtOH(100mL) 중의 *N*-[2-아미노-4-클로로-6-({6-[(*S*)-(테트라하이드로푸란-3-일)옥시메틸]피리딘-2-일메틸}-아미노)피리미딘-5-일]포름아미드(10.00g, 26.40밀리몰) 및 염산(6M, 22mL)의 혼합물을 환류상태로 15시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 수성 수산화나트륨(5-M, 50mL)으로 염기화시키고, 진공 농축하여 EtOH를 제거하였다. 결과의 혼합물을 디클로로메탄(x2)으로 추출하고, 조합된 유기 추출물들을 포화 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4) 진공에서 농축하여 분홍색 고체로서 표제의 화합물(8.09g, 87%)을 수득하였다; LC-MS 체류시간 1.52분; $(M+H)^+$ 351.

[0270] 7-클로로-3-{6-[(*S*)-(테트라하이드로푸란-3-일)옥시메틸]피리딘-2-일메틸}-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민

[0271] 0℃에서 EtOH(85mL) 및 빙초산(21mL) 중의 6-클로로-N^4-{6-[(*S*)-(테트라하이드로푸란-3-일)옥시메틸]피리딘-2-일메틸}피리미딘-2,4,5-트리아민(8.09g, 23.06밀리몰)을, 물(5.3mL) 중의 아질산나트륨 용액(2.07g, 29.979밀리몰)으로 처리하고, 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 결과의 침전물을 여과하고, EtOH(85mL)로 세척하고 건조시켜, 회백색 고체로서 표제의 화합물을 수득하였다; LC-MS 체류시간 1.94분, $(M+H)^+$ 362.

[0272] 7-페닐-3-[6-(테트라하이드로-푸란-3-일옥시메틸)피리딘-2-일메틸]-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일아민

[0273] 실시예 13의 방법에 의해, 7-클로로-3-{6-[(*S*)-(테트라하이드로푸란-3-일)옥시메틸]피리딘-2-일메틸}-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민 및 페닐보론산으로부터 제조하여 표제의 화합물 0.060g(68 %)을 수득하였다.

[0274] NMR δ_H (400 MHz, d_6-DMSO) 8.77 – 8.74 (2H, m), 7.79 (1H, t, *J* 8 Hz), 7.67 – 7.63 (3H, m), 7.35 (1H, d, *J* 8 Hz), 7.33 (2H, br s), 7.08 (1H, d, *J* 8 Hz), 5.79 (2H, s), 4.49 – 4.47 (2H, m), 4.23 – 4.20 (1H, m), 3.75 – 3.61 (4H, m) and 1.93 – 1.89 (2H, m); LC-MS 체류시간 time 2.28 분 ; $(M+H)^+$ 404.

[0275] 실시예 8: 7-페닐-3-(6-[1-히드록시-1-메틸에틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5]피리미딘-5-아민

[0276] 실시예 20에 기재된 방법과 같이, 7-클로로-3-(6-[1-히드록시-1-메틸에틸]피리딘-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-2-아민(0.25g, 0.78밀리몰) 및 3-페닐보론산(0.11g, 0.93밀리몰)로부터 제조하여 백색 분말로서 표제의 화합물(48mg, 17%)을 수득하였다.

[0277] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$)8.76 (2H, m), 7.73 (1H, t, *J* 7.7 Hz), 7.62 (3H, m), 7.55 (1H, d, *J* 4.3 Hz), 7.30 (2H, br s), 6.98 (1H, d, *J* 7.7 Hz), 5.80 (2H, s), 5.12 (1H, s), 1.26 (6H, s); LC-MS 체류시간 2.26 분 ; $(M+H)^+$ 362.

[0278] 실시예 9: 7-페닐-3-(6-[1-히드록시-1-시클로펜틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0279] 실시예 10에 기재된 방법에 의해, 7-클로로-3-(6-[1-히드록시-1-시클로펜틸]피리딘-2-일메틸)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2-아민으로부터 제조하였다.

[0280] IR ν_{max} (DR)/cm^{-1} 3316, 3200, 2963, 1740, 1602, 1505, 1429, 1236, 1010 및 772. NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1.41 – 1.51 (2H, m), 1.55 – 1.62 (2H, m), 1.64 – 1.73 (2H, m), 1.76 – 1.83 (2H, m), 4.96 (1H, s), 5.81 (2H, s), 7.02 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.26 (2H, s), 7.55 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 7.62 – 7.67 (3H, m), 7.73 (1H, t, *J* 7.5 Hz).

[0281] 실시예 10: 7-페닐-3-(6-[4-히드록시테트라하이드로피란-4-일]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0282] 2-(4-히드록시테트라하이드로피란-4-일)피리딘

[0283] -78℃에서, THF(75mL) 중의 교반 및 냉각된 2-브로모피리딘(5g, 31.65밀리몰)의 용액에 n-부틸 리튬(헥산 중 2.5M, 12.66mL, 31.65밀리몰)을 적하하여 첨가하고, 이 용액을 -78℃에서 10분 동안 교반하였다. 이 기간 후, 테트라하이드로-4H-피란-4-온(3.49g, 34.81밀리몰)을 첨가하고, 반응물을 상온으로 가온하고 하룻밤 동안 교반시켰다. 반응물을 그 후 포화 염화암모늄 수용액으로 냉각시키고, THF를 진공제거하였다. 결과의 수성상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 조합된 유기상들을 건조시키고(황산마그네슘) 여과하였다. 진공 농축 후, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 2:1 헥산:에틸 아세테이트로 용리)로 정제하여 잔여물을 수득하였으며, 이를 헥산으로부터 분쇄하여 백색 고체로서 표제의 화합물(3.47g, 61%)을 수득하였다;

[0284] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 8.49 (1H, m), 7.81 (1H, td, *J* 7.8 Hz, 1.8 Hz), 7.68 (1H, m), 7.25 (1H, ddd, *J* 7.5 Hz, 4.9 Hz, 1.1 Hz), 3.85 (4H, m), 3.30 (1H, m), 2.30 (2H, td, *J* 13.3 Hz, 5.3 Hz), 1.54 (1H, dd, *J* 13.8 Hz, 1.9 Hz) ; LC-MS 체류시간 0.51 분 , $(M+H)^+$ 180.

[0285] 2-(4-히드록시테트라하이드로피란-4-일)피리딘-N-옥사이드

[0286] 디클로로메탄(100mL) 중의 2-(4-히드록시테트라하이드로피란-4-일)피리딘(2.08g, 11.6밀리몰)의 교반 용액에, 교반하며 m-CPBA(77%, 2.86g, 12.76밀리몰)를 첨가하고, 이 혼합물을 상온에서 하룻밤동안 교반하였다. 이 기간 후, 탄산칼륨(1.62g, 11.60밀리몰)을 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하고, 혼합물을 여과하였다. 탄산칼륨(1.62g, 11.60밀리몰)의 추가의 분액을 상기 여과물에 첨가하고, 이 혼합물을 다시 2시간 동안 교반하였다. 진공에서 여과 및 농축 후 N-옥사이드를 연갈색 고체로서 수득하였으며(2.28g, 정량적) 추가의 정제없이 사용하였다;

[0287] NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 8.33 (1H, dd, *J* 6.3 Hz, 1.1 Hz), 7.65 (1H, dd, *J* 8.0 Hz, 2.0 Hz), 7.52 (1H, td, *J* 7.9 Hz, 1.3 Hz), 7.44 (1H, td, *J* 7.6 Hz, 2.0 Hz), 7.32 (1H, br s), 3.78 (4H, m), 2.23 (2H, td, *J* 12.5 Hz, 5.1 Hz), 1.80 (1H, d, *J* 11.4 Hz); LC-MS 체류시간 0.99 분 , $(M+H)^+$ 196.

[0288] 6-(4-히드록시테트라하이드로피란-4-일)피리딘-2-카르보니트릴

[0289] 무수 디클로로메탄 중의 2-(4-히드록시테트라하이드로피란-4-일)피리딘-N-옥사이드(3.69g, 18.91밀리몰)의 교반 용액에 염화 디메틸카르바모일(3.05g, 28.4밀리몰) 및 트리메틸실릴시아나이드(2.82g, 28.4밀리몰)를 첨가하였다. 이 혼합물을 40℃에서 60시간동안 교반하고, 이후 염화 디메틸카르바모일(3.05g, 28.4밀리몰) 및 트리메틸실릴시아나이드(2.82 g, 28.4밀리몰)의 추가 분액들을 첨가하였다. 40℃에서 추가 24시간 동안 교반한 후, 탄산나트륨 용액(50mL, 2M 수용액)을 첨가하고, 이 혼합물을 하룻밤동안 교반하였다. 결과의 혼합물을 여과하고, 층들을 분배하였다. 탄산나트륨 용액(50mL, 2M 수용액)을 다시 유기상에 첨가하고, 하룻밤동안 교반하였다. 상 분리 후, 유기상을 상온에서 날려 갈색 오일로서 표제의 화합물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다; LC-MS 체류시간 1.62분, $(M+H)^+$ 205.

[0290] 6-(4-히드록시테트라하이드로피란-4-일)피리딘-2-메탄아민

[0291] 6-(4-히드록시테트라하이드로피란-4-일)피리딘-2-카르보니트릴(약 18.9밀리몰)을 무수 THF(80mL) 중에 용해시키고, THF 중의 1M BH_3 용액(95mL, 95밀리몰)을 첨가하였다. 이 용액을 상온에서 2.5시간 동안 교반한 후, 메탄올로 냉각시켰다. 이 용액을 2N 염산 용액을 첨가하여 pH 1로 조정한 후, 수산화나트륨 5N 용액을 이용하여 pH 5로 중화시켰다. 디클로로메탄 추출에 이어서 pH가 14에 도달할 때까지 2N 수산화나트륨을 수상에 더 첨가하였다. 이 상을 디클로로메탄으로 2회 추출하고, 이들 조합된 추출물들을 증발시켜 황색 검을 수득하였다. 이 수성 추출물들을 2N 염산을 이용하여 산성화시키고, 건조될 때까지 농축하여 백색 잔사를 수득하였다. 메탄올을 이용하여 이 잔사를 3회 분쇄하고, 메탄올 리커(liquor) 농축으로 두번째 황색 검을 수득하였다. 진공 건조하여 포말성 황색 고체로서 표제의 화합물(2.51g, 64%)을 수득하였다;

[0292] NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 8.53 (1H, br s), 7.85 (1H, t, *J* 7.8 Hz), 7.62 (1H, d, *J* 7.8 Hz), 7.34 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 5.75 (1H, s), 3.72 (4H, m), 3.16 (2H, s), 2.29 (2H, m), 1.42 (1H, d, *J* 12.3 Hz) ; LC-MS 체류시간 0.43 분 , $(M+H)^+$ 209.

[0293] 7-클로로-3-(6-[4-히드록시테트라하이드로피란-4-일]피리딘-2-일메틸)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2-아민

[0294] 참조 실시예 1에 기재된 방법에 의해, 2-아미노-4,6-디클로로-5-포르밀아미노피리미딘(1.77g, 8.55밀리몰) 및 6-(4-히드록시테트라하이드로피란-4-일)피리딘-2-메탄아민(1.96g, 9.71밀리몰)으로부터 제조하여, 갈색 분말로서 표제의 화합물(0.42g, 14%)을 수득하였다;

[0295] NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 7.77 (1H, t, J 7.7 Hz), 7.65 (2H, br s), 7.56 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.07 (1H, d, J 7.7 Hz), 5.77 (2H, s), 5.19 (1H, s), 3.63 (4H, m), 1.90 (2H, m), 1.31 (2H, d, J 11.9 Hz); LC-MS 체류시간 1.83 분 , $(M+H)^+$ 362.

[0296] 3-(6-[4-히드록시테트라하이드로피란-4-일]피리딘-2-일메틸)-7-페닐-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-2-아민

[0297] 1,4-디옥산(5mL)중의 7-클로로-3-(6-[4-히드록시테트라하이드로피란-4-일]피리딘-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2-아민(0.10g, 0.27밀리몰) 및 페닐보론산(0.05g, 0.41밀리몰) 및 인산칼륨(0.12g, 0.55밀리몰)의 용액을 질소를 살포하여 탈기하였다. 그 후 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐(16mg)을 첨가하고, 용액을 다시 탈기하고 결과의 혼합물을 100℃에서 7시간 동안 가열하였다. 혼합물을 그 후 Isolute-HM 상에서 진공 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(실리카 3:1 에틸 아세테이트:헥산 및 순수 에틸 아세테이트로 용리)로 정제하고, 디에틸 에테르를 이용하여 분쇄하여 연베이지색 고체로서 표제의 화합물(41mg, 37%)을 수득하였다.

[0298] NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 8.76 (2H, m), 7.77 (1H, t, *J* 7.8 Hz), 7.64 (3H, m), 7.57 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.31 (2H, br s), 7.02 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 5.81 (2H, s), 5.20 (1H, s), 3.60 (4H, m), 1.97 (2H, m), 1.33 (2H, d, *J* 12.0 Hz); LC-MS 체류시간 2.17 분 ; $(M+H)^+$ 404.

[0299] 실시예 11: 7-페닐-3-(6-[1-히드록시시클로부틸]피리드-2-일메틸)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0300] 2-(1-히드록시-1-시클로부틸)피리딘

[0301] 실시예 10에 기재된 방법에 의해 2-브로모피리딘 및 시클로부타논으로부터, 주황색 오일로서 표제의 화합물

(7.62g, 정량적)을 수득하였다;

[0302] NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 8.54 (1H, m), 7.75 (1H, td, *J* 7.6, 1.7 Hz), 7.59 (1H, m), 7.22 (1H, m), 5.70 (1H, s), 2.58 (2H, m), 2.23 (2H, m), 1.91 (2H, m); $(M+H)^+$ 151.

[0303] 2-(1-히드록시-1-시클로부틸)피리딘-N-옥사이드

[0304] 실시예 10에 기재된 방법에 의해 2-(1-히드록시-1-시클로부틸)피리딘으로부터, 황색 오일로서 표제의 화합물을 수득하였다;

[0305] NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 8.36 (1H, dd, *J* 6.3, 1.1 Hz), 8.31 (1H, s), 7.67 (1H, dd, *J* 8.1, 2.1 Hz), 7.50 (1H, td, *J* 8.7, 1.1 Hz), 7.44 (1H, m), 6.84 (1H, s), 2.51 (2H, m), 2.27 (2H, m), 1.94 (2H, m); $(M+H)^+$ 167.

[0306] 6-(1-히드록시-1-시클로부틸)피리딘-2-카르보니트릴

[0307] 실시예 10에 기재된 방법에 의해 2-(1-히드록시-1-시클로부틸)피리딘-N-옥사이드로부터 표제의 화합물(1.66g, 21%)을 수득하였다;

[0308] NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 8.02 (1H, app t, *J* 8.0 Hz), 7.89 (1H, d, *J* 2.7 Hz), 7.87 (1H, dd, *J* 3.0, 0.9 Hz), 5.96 (1H, s), 2.54 (2H, m), 2.25 (2H, m), 1.94 (1H, m), 1.79 (1H, m); $(M+H)^+$ 177.

[0309] 6-(1-히드록시-1-시클로부틸)피리딘-2-메탄아민

[0310] 실시예 10에 기재된 방법에 의해 6-(1-히드록시-1-시클로부틸)피리딘-2-카르보니트릴로부터 황색 오일로서 표제의 화합물(0.87g, 53%)을 수득하였다;

[0311] NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 7.68 (1H, t, *J* 7.8 Hz), 7.40 (1H, d, *J* 7.6 Hz), 7.25 (1H, d, *J* 7.6 Hz), 5.73 (1H, s), 3.82 (2H, s), 2.55 (2H, m), 2.22 (2H, m), 1.83 (2H, m); $(M+H)^+$ 181.

[0312] N-(2-아미노-6-클로로-4-[6-(1-히드록시-1-시클로부틸)피리딘-2-메틸아미노]피리미딘-5-일)포름아미드

[0313] 실시예 7에 기재된 방법에 의해 N-(2-아미노-4,6-디클로로피리미딘-5-일)포름아미드 및 6-(1-히드록시-1-시클로부틸)피리딘-2-메탄아민으로부터, 주황색 고체로서 표제의 화합물(0.92g, 85%)을 수득하였다;

[0314] NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 9.77 (1H, s), 9.22 (1H, s), 7.70 (1H, t, *J* 7.7 Hz), 7.65 (2H, br s), 7.57 (1H, d, *J* 9.7 Hz), 7.37 (1H, t, *J* 5.7 Hz), 7.14 (1H, d, *J* 7.7 Hz), 5.66 (1H, s), 5.40 (2H, d, *J* 5.7 Hz), 2.52 (2H, m), 2.19 (2H, m), 1.90 (1H, m), 1.81 (1H, m); $(M+H)^+$ 350.

[0315] 7-클로로-3-{6-[1-히드록시-1-시클로부틸]피리딘-2-일메틸}-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민

[0316] 실시예 7에 기재된 방법에 의해 N-(2-아미노-6-클로로-4-[6-(1-히드록시-1-시클로부틸)피리딘-2-메틸아미노]피리미딘-5-일)포름아미드로부터, 주황색 고체로서 표제의 화합물(0.12 g, 66%)을 수득하였다;

[0317] NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 7.74 (1H, t, *J* 7.8 Hz), 7.60 (2H, br s), 7.43 (1H, d, *J* 7.8 Hz), 7.15 (1H, d, *J* 7.6 Hz), 5.83 (2H, s), 5.62 (1H, s), 2.12 (2H, m), 2.04 (2H, m), 1.64 (1H, m), 1.29 (1H, m); $(M+H)^+$ 332.

[0318] 3-{6-[1-히드록시-1-시클로부틸]피리딘-2-일메틸}-7-페닐-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민

[0319] 실시예 7에 기재된 방법에 7-클로로-3-{6-[1-히드록시-1-시클로부틸]피리딘-2-일메틸}-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민 및 페닐보론산으로부터, 표제의 화합물(0.03g)을 수득하였다.

[0320] NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1.32 - 1.39 (1H, m), 1.59 - 1.66 (1H, m), 2.01 - 2.09 (2H, m), 2.18 - 2.24 (2H, m), 5.62 (1H, s), 5.87 (2H, s), 7.10 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 7.25 (2H, b), 7.43 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 7.62 - 7.66 (3H, m), 7.74 (1H, t, *J* 7.5Hz), 8.74 - 8.77 (2H, m); $(M+H)^+$ 374.

[0321] 실시예 12: 7-페닐-3-(6-[메톡시메틸]피리드-2-일메틸)3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0322] 참조 실시예 1에 기재된 방법에 의해 7-클로로-3-(6-메톡시메틸피리딘-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-아민 및 적절한 아릴보론산으로부터 표제의 화합물을 제조하였다.

[0323] NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 8.75 (2H, m), 8.35 (2H, br s), 7.78 (1H, t, *J* 6.9 Hz), 7.64 (2H, m), 7.34 (2H, br s), 7.04 (1H, d, *J* 7.6 Hz), 5.78 (2H, s), 4.43 (2H, s), 3.37 (3H, s); LC-MS 체류시간 2.25 분 ; $(M+H)^+$ 348.

[0324] 실시예 13: *S*-7-(3-메톡시페닐)-3-(6-[테트라하이드로푸란-3-일]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0325] 1,4-디옥산(4mL) 및 포화 염수(1mL) 중의 7-클로로-3-{6-[(S)-(테트라하이드로푸란-3-일)옥시메틸]피리딘-2-일메틸}-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민(0.100g, 0.276밀리몰) 및 3-메톡시페닐보론산(0.084g, 0.55밀리몰)의 용액을 질소를 이용하여 탈기하고, 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0)(0.016g, 0.014밀리몰)으로 처리하고, 90℃에서 6.5시간 동안 가열한 후 물과 EtOAc으로 분배하였다. 유기상을 분리하고, 수상을 EtOAc로 재추출하고, 조합된 유기 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공 농축하고, 결과의 갈색 고체(0.150g)를 반-분취용(semi-preparative) LC-MS로 정제하여 회백색 고체로서 표제의 화합물(0.052g, 43%)을 수득하였다.

[0326] NMR δ_H (400 MHz, d_6-DMSO) 8.39 (1H, dt, *J* 7.5, 1 Hz), 8.30 (1H, dd, *J* 2.5, 0.5 Hz), 7.79 (1H, t, *J* 7.5 Hz), 7.65 – 7.53 (3H, m), 7.37 (2H, br s), 7.24 (1H, ddd, *J* 8.5, 2.5, 1 Hz), 7.09 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 5.78 (2H, S), 4.47 (2H, s), 4.23 – 4.19 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.76 – 3.60 (4H, m) 및 1.93 – 1.88 (2H, m); LC-MS 체류시간 2.32 분 ; $(M+H)^+$ 434.

[0327] 실시예 14: 7-(3-메톡시페닐)-3-(6-[1-히드록시-1-메틸에틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0328] 2-브로모메틸-6-(1-히드록시-1-메틸에틸)피리딘

[0329] 디클로로메탄(300mL) 중의 2-히드록시메틸-6-(1-히드록시-1-메틸에틸)피리딘(5.1g, 30.5밀리몰) 용액을 4브롬화탄소(8.81g, 33.6밀리몰) 및 트리페닐포스핀(11.14g, 33.6밀리몰)에 첨가하였다. 반응물을 상온에서 하룻밤동안 교반한 후, 중탄산나트륨 포화용액 내로 부었다. 유기층을 분리하고, 건조될때까지 농축하고, 헥산에서 3:1 헥산:에틸 아세테이트로의 구배로 용리하여, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 표제의 화합물(5.21g, 74%)을 무색 오일로서 수득하였다; LC-MS 체류시간 2.08분, $(M+H)^+$ 230, 232

[0330] 2-아지도메틸-6-(1-히드록시-1-메틸에틸)피리딘

[0331] 2-브로모메틸-6-(1-히드록시-1-메틸에틸)피리딘(7.61g, 33밀리몰)을 디메틸포름아미드(100mL) 중에 용해시키고, 나트륨 아지드(2.6g, 39.7밀리몰)를 첨가하였다. 결과의 혼합물을 하룻밤동안 상온에서 교반한 후, 반응물을 디클로로메탄 내로 붓고, 물로 잘 세척하였다. 유기층을 건조시키고(황산마그네슘), 여과하고 건조될때까지 농축시켰다. 결과의 황색 오일(5.88g, 93%)을 추가의 정제 없이 사용하였다;

[0332] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7.70 (1H, t, *J* 7.8 Hz), 7.30 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 7.19 (1H, d, *J* 7.8 Hz), 4.82 (1H, br s), 4.42 (2H, s), 1.51 (6H, s); LC-MS 체류시간 2.06 분 , $(M+H)^+$ 193.

[0333] 6-(1-히드록시-1-메틸에틸)피리딘-2-메탄아민

[0334] 2-아지도메틸-6-(1-히드록시-1-메틸에틸)피리딘(5.88g, 30.6밀리몰)을 메탄올(100mL) 중에 용해시키고, 팔라듐(탄소상 5% w/w)을 첨가하였다. 현탁액을 수소 분위기 하에서 하룻밤동안 부드럽게 진탕시키고, 셀라이트를 통해 여과시키고, 건조될 때까지 농축시켜 4.61g(90%)의 아민을 무색 오일로서 수득하였다;

[0335] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7.63 (1H, t, *J* 7.8 Hz), 7.19 (1H, d, *J* 7.8 Hz), 7.12 (1H, d, *J* 7.6 Hz), 3.93 (2H, s), 1.49 (6H, s) ; LC-MS 체류시간 0.42 분 , $(M+H)^+$ 167.

[0336] 7-클로로-3-(6-[1-히드록시-1-메틸에틸]피리딘-2-일메틸)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-2-아민

[0337] 이소프로필 알코올(35mL) 중의 6-(1-히드록시-1-메틸에틸)피리딘-2-메탄아민(2.5g, 15.0밀리몰), 2-아미노-4,6-디클로로-5-포르밀아미노피리미딘(3.12g, 15.0밀리몰) 및 트리에틸아민(4.2mL, 30밀리몰) 용액을 4시간 동안 90℃에서 가열한 후, 0℃로 냉각시키고 빙수 내에 부었다. 이 혼합물을 여과하고, 리커를 건조될때까지 농축시켰다. 결과의 고체들을 에탄올(35mL) 중에 재용해시키고, 진한 염산(12M, 2.5mL, 30밀리몰)을 첨가하였다. 그 후 이 혼합물을 다시 0℃로 냉각시키기 전에, 90℃에서 2시간 동안 가열하였다. 물(2.5mL)중의 아질산나트륨(1.24 g, 18밀리몰)의 용액을 적가하고, 이 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 빙냉된 포화 중탄산나트륨 용액을 붓고, 잔여 에탄올을 진공에서 제거한 후, 진공에서 여과 및 건조한 후, 표제의 화합물(2.25g, 47%)을 적색/갈색 분말로서 수득하였다;

[0338] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7.66 (1H, t, *J* 7.7 Hz), 7.28 (1H, d, *J* 7.8 Hz), 7,02 (1H, d, *J* 7.7 Hz), 5.77 (2H, d), 5.45 (2H, br s), 1.47 (6H, s) ; LC-MS 체류시간 1.89 분, $(M+H)^+$ 320.

[0339] 3-(6-[1-히드록시-1-메틸에틸]피리딘-2-일메틸)-7-(3-메톡시페닐)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-2-아민

[0340] 실시예 20에 기재된 바와 같이, 7-클로로-3-(6-[1-히드록시-1-메틸에틸]피리딘-2-일메틸)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-2-아민 및 3-메톡시페닐보론산(0.08g, 0.56밀리몰)으로부터 제조하여 황색 고체로서 표제의 화합물을 수득하였다(68mg, 37%).

[0341] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 8.49 (1H, d, *J* 7.7 Hz), 8.38 (1H, br s), 7.64 (1H, t, 8.0 Hz), 7.47 (1H, t, *J* 8.0 Hz), 7.27 (1H, d, *J* 7.9 Hz), 7.13 (1H, dd, *J* 7.9 Hz, 3.4 Hz), 6.99 (1H, d, *J* 7.7 Hz) 5.84 (2H, s), 5.45 (2H, br s), 3.93 (2H, s), 1.49 (6H, s); LC-MS 체류시간 2.27분; $(M+H)^+$ 392.

[0342] 실시예 15: 7-(3-메톡시페닐)-3-(6-[1-히드록시-1-시클로펜틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0343] 실시예 10에 기재된 방법에 의해 7-클로로-3-(6-[1-히드록시-1-시클로펜틸]피리딘-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-2-아민으로부터 제조하였다.

[0344] IR ν_{max} (DR)/cm^{-1} 3375, 3187, 2954, 1602, 1522, 1219, 1017 및 793; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1.42 – 1.52 (2H, m), 1.57 – 1.84 (6H, m), 3.88 (3H, s), 4.96 (1H, s), 5.81 (2H, s), 7.02 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.22 – 7.28 (3H, m), 7.54 – 7.58 (2H, m), 7.73 (1H, t, *J* 8.0 Hz), 8.29 – 8.30 (1H, m), 8.38 (1H, dt, *J* 8.0, 1.5 Hz); $(M+H)^+$ 418.

[0345] 실시예 16: 7-(3-메톡시페닐)-3-(6-[4-히드록시테트라하이드로피란-4-일]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0346] 실시예 10에 기재된 방법과 같이, 7-클로로-3-(6-[4-히드록시테트라하이드로피란-4-일]피리딘-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-2-아민 및 3-메톡시페닐보론산(0.08g, 0.55밀리몰)으로부터 제조하여 고체로서 표제의 화합물을 수득하였다(45mg, 38 %).

[0347] NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 8.40 (1H, dt, *J* 7.9, 1.1 Hz), 8.30 (1H, m), 7.77 (1H, t, *J* 7.8 Hz), 7.56 (2H, t, *J* 8.1 Hz), 7.31 (2H, br s), 7.24 (1H, m), 7.02 (1H, d, *J* 7.2 Hz), 5.81 (2H, s), 5.43 (1H, s), 3.69 (3H, s), 3.58 (4H, m), 3.41 (2H, m), 1.33 (2H, d, *J* 12.2 Hz) ; LC-MS 체류시간 2.18분; $(M+H)^+$ 434.

[0348] 실시예 17: 7-(3-메톡시페닐)-3-(6-[1-히드록시시클로부틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0349] 실시예 7에 기재된 방법에 의해 7-클로로-3-{6-[1-히드록시-1-시클로부틸]피리딘-2-일메틸}-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민 및 3-메톡시페닐보론산으로부터 제조하여 표제의 화합물을 수득하였다(0.04g, 16%).

[0350] NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1.32 - 1.38 (1H, m), 1.57 - 1.66 (1H, m), 2.01 - 2.09 (2H, m), 2.17 - 2.24 (2H, m), 3.88 (3H, s), 5.63 (1H, s), 5.86 (2H, s), 7.10 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.22 - 7.30 (3H, m), 7.43 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.56 (1H, t, *J* 8.0 Hz), 7.74 (1H, t, *J* 7.5 Hz), 8.30 (1H, s), 8.40 (1H, d, *J* 7.5 Hz); $(M+H)^+$ 404.

[0351] 실시예 18: 7-(3-메톡시페닐)-3-(6-[메톡시메틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0352] 참조 실시예 1에 기재된 방법에 의해, 7-클로로-3-(6-메톡시메틸피리딘-2-일메틸)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민 및 적절한 아릴보론산으로부터 표제의 화합물을 제조하였다.

[0353] 실시예 19: *S*-7-(3-시아노페닐)-3-(6-[테트라하이드로푸란-3-일]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0354] 실시예 13의 방법에 의해 7-클로로-3-{6-[(*S*)-(테트라하이드로푸란-3-일)옥시메틸]피리딘-2-일메틸}-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민 및 3-시아노페닐보론산으로부터 이를 제조하여 0.039g (33%)을 수득하였다.

[0355] NMR δ_H (400 MHz, d_6-DMSO) 9.04 (1H, s), 8.14 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 7.89 (1H, t, *J* 8.0 Hz), 7.80 (1H, t, 7.5 Hz), 7.50 (2H, br s), 7.36 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.09 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 5.81 (2H, s), 4.47 (2H, s), 4.25 – 4.18 (1H, m), 3.75 – 3.60 (4H, m) and 1.93 – 1.90 (2H, m); LC-MS 체류시간 2.29 분 ; $(M+H)^+$ 429.

[0356] 실시예 20: 7-(3-시아노페닐)-3-(6-[1-히드록시-1-메틸에틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0357] THF(5mL) 및 포화 중탄산나트륨 용액(0.8mL) 중의 7-클로로-3-(6-[1-히드록시-1-메틸에틸]피리딘-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2-아민(0.15g, 0.47밀리몰) 및 3-시아노페닐보론산(0.08g, 0.56밀리몰) 용액을 진공과 질소를 교대하는 주기로 3회 탈기하였다. 그 후 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐(50mg)을 첨가하고, 다시 용액을 탈기하고 결과의 혼합물을 70℃에서 하룻밤동안 가열하였다. 이 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 미리 충전된 20g 실리카 컬럼상에 직접 로딩하였다. 이를 디클로로메탄에서 디클로로메탄:메탄올 95:5의 구배를 사용하여 용리하여 황색의 왁스성 오일을 수득하였으며, 이를 분취용 HPLC로 더 정제하여 황색 분말로서 표제의 화합물(15mg, 8%)을 수득하였다.

[0358] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 9.17 (1H, dt, *J* 8.1, 1.4 Hz), 9.11 (1H, br s), 7.83 (1H, dt, *J* 7.8, 1.3 Hz), 7.66 (2H, m), 7.28 (1H, d, *J* 7.8 Hz), 7.04 (1H, d, *J* 7.8 Hz), 5.86 (2H, s), 5.40 (2H, br s), 1.48 (6H, s); LC-MS 체류시간 2.25 분 ; $(M+H)^+$ 387.

[0359] 실시예 21: 7-(3-시아노페닐)-3-(6-[1-히드록시-1-시클로펜틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0360] 실시예 10에 기재된 방법에 의해 7-클로로-3-(6-[1-히드록시-1-시클로펜틸]피리딘-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-2-아민으로부터 제조하였다.

[0361] IR ν_{max} (DR)/cm^{-1} 3323, 2967, 2232, 1732, 1595, 1507, 1436, 1234, 1012 및 794; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1.40 – 1.48 (2H, m), 1.55 – 1.81 (6H, m), 4.96 (1H, s), 5.83 (2H, s), 7.04 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.40 (2H, s), 7.55 (1H, d, *J* 7.0 Hz), 7.73 (1H, t, *J* 7.5 Hz), 7.90 (1H, t, *J* 8.0 Hz), 8.14 (1H, dt, *J* 8.0, 1.5 Hz), 9.02 – 9.07 (2H, m); $(M+H)^+$ 413.

[0362] 실시예 22: 7-(3-시아노페닐)-3-(6-[4-히드록시테트라하이드로피란-4-일]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0363] 실시예 10에 기재된 방법과 같이, 7-클로로-3-(6-[4-히드록시테트라하이드로피란-4-일]피리딘-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-2-아민 및 3-시아노페닐보론산(0.09g, 0.66밀리몰)으로부터 제조하여 황색 고체로서 표제의 화합물(28mg, 20%)을 수득하였다.

[0364] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 9.06 (2H, m), 8.13 (1H, dt, *J* 7.8, 1.3 Hz), 7.89 (1H, t, *J* 7.9 Hz), 7.78 (1H, t, *J* 7.8 Hz), 7.57 (1H, d, *J* 7.8 Hz), 7.45 (2H br s), 7.05 (1H, d, *J* 7.6 Hz), 5.83 (2H, s), 5.20 (1H, s), 3.63 (4H, m), 1.95 (2H, td, *J* 11.4, 4.5 Hz), 1.33 (1H, d, *J* 12.4 Hz) ; LC-MS 체류시간 2.16 분 ; $(M+H)^+$ 429.

[0365] 실시예 23: 7-(3-시아노페닐)-3-(6-[1-히드록시시클로부틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0366] 실시예 7에 기재된 방법에 의해, 7-클로로-3-{6-[1-히드록시-1-시클로부틸]피리딘-2-일메틸}-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일아민 및 3-시아노페닐보론산으로부터 제조하여 백색 분말로서 표제의 화합물을 수득하였다(0.06g).

[0367] NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1.31 - 1.39 (1H, m), 1.60 - 1.66 (1H, m), 2.04 - 2.08 (2H, m), 2.17 - 2.26 (2H, m), 5.62 (1H, s), 5.89 (2H, s), 7.15 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.40 - 7.51 (3H, m), 7.75 (1H, t, *J* 8.0 Hz), 7.90 (1H, t, *J* 7.5 Hz), 8.15 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 9.04 - 9.12 (2H, m); $(M+H)^+$ 399.

[0368] 실시예 24: 7-(3-시아노페닐)-3-(6-[메톡시메틸]피리드-2-일메틸)-3H- [1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0369] 참조 실시예 1에 기재된 방법에 의해, 7-클로로-3-(6-메톡시메틸피리딘-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-아민 및 적절한 아릴보론산으로부터 표제의 화합물을 제조하였다.

[0370] 실시예 25: *S*-7-(4-메틸티아졸-2-일}-3-(6-[테트라하이드로푸란-3-일]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0371] 실시예 38의 방법에 의해, 7-클로로-3-{6-[(S)-(테트라하이드로푸란-3-일)옥시메틸]피리딘-2-일메틸}-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일아민 및 4-메틸티아졸로부터 이를 제조하였다.

[0372] 실시예 26: 7-(4-메틸티아졸-2-일)-3-(6-[1-히드록시-1-메틸에틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0373] 실시예 38의 방법에 의해, 7-클로로-3-(6-[1-히드록시-1-메틸에틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민 및 4-메틸티아졸로부터 이를 제조하였다.

[0374] 실시예 27: 7-(4-메틸티아졸-2-일)-3-(6-[1-히드록시-1-시클로펜틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0375] 7-클로로-3-{6-[1-트리메틸실릴옥시-1-시클로펜틸]피리딘-2-일메틸}-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민

[0376] 건조 THF(15mL) 중의 7-클로로-3-{6-[1-히드록시-1-시클로펜틸]피리딘-2-일메틸}-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민(0.5g, 1.5밀리몰) 용액을 상온에서 염화 트리메틸실릴(0.38mL, 3.0밀리몰)로 처리한 후 트리에틸아민(0.42mL, 3.0밀리몰)으로 처리하고; 35℃에서 하룻밤동안 교반하고, 추가량의 염화트리메틸실릴(0.19mL, 1.5밀리몰), 그 후 트리에틸아민(0.21mL, 1.5밀리몰)으로 처리하고, 35℃에서 24시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물(60mL) 내에 붓고, EtOAc로 추출하고(x2), 진공 농축하고 크로마토그래피(SiO_2:이소헥산 - EtOAc (3:1))로 정제하여 표제의 화합물을 수득하였다(0.55g, 88%);

[0377] NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 7.78 (1H, t, *J* 7.8 Hz), 7.59 (2H, br s), 7.43 (1H, d, *J* 7.8 Hz), 7.19 (1H, d, *J* 7.8 Hz), 5.79 (2H, s), 1.68 (7H, m), 1.40 (2H, m), -0.11 (9H, s); $(M+H)^+$ 418.

[0378] 7-(4-메틸티아졸-2-일)-3-{6-[1-트리메틸실릴옥시-1-시클로펜틸]피리딘-2-일메틸}-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민

[0379] 실시예 30에 설명된 방법에 의해 7-클로로-3-{6-[1-트리메틸실릴옥시-1-시클로펜틸]피리딘-2-일메틸}-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민 및 4-메틸티아졸로부터 제조하여 표제의 화합물을 수득하였다

(0.105g, 20%);

NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 7.77 (1H, t, *J* 7.9 Hz), 7.72 (1H, s), 7.44 (1H, d, *J* 7.9 Hz), 7.35 (2H, br s), 7.14 (1H, d, *J* 7.4 Hz), 5.82 (2H, s), 2.56 (3H, s), 1.84 (2H, m), 1.73 (2H, m), 1.64 (2H, m), 1.40 (3H, m), -0.10 (9H, s);

[0380] $(M+H)^+$ 481.

[0381] 7-(4-메틸티아졸-2-일)-3-{6-[1-히드록시-1-시클로펜틸]피리딘-2-일메틸}-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민

[0382] THF(6mL) 중의 7-(4-메틸티아졸-2-일)-3-{6-[1-트리메틸실릴옥시-1-시클로펜틸]피리딘-2-일메틸}-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민(0.105g, 0.22밀리몰) 용액을 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 1.0M, 0.33mL, 0.33밀리몰)로 처리하고, 90분 동안 환류하고, 냉각시키고, 진공에서 농축하고, 물과 EtOAc로 분배하였다. 수상을 EtOAc로 추출하고, 이 조합된 유기상을 건조시키고($MgSO_4$), 진공농축시키고, EtOAc를 이용하여 분쇄하고, 결과의 고체를 여과하여 담황색 고체로서 표제의 화합물(0.021g, 24%)을 수득하였다.

[0383] NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1.43 - 1.51 (2H, m), 1.58 - 1.62 (2H, m), 1.67 - 1.73 (2H, m), 1.77 - 1.83 (2H, m), 2.57 (3H, s), 4.97 (1H, s), 5.82 (2H, s), 7.02 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.38 (2H, b), 7.55 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 7.72 - 7.75 (2H, m); $(M+H)^+$ 409.

[0384] 실시예 28: 7-(4-메틸티아졸-2-일}-3-(6-[4-히드록시테트라하이드로피란-4-일]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0385] 실시예 38의 방법에 의해 7-클로로-3-(6-[4-히드록시테트라하이드로피란-4-일]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민 및 4-메틸티아졸로부터 제조하였다.

[0386] 실시예 29: 7-(4-메틸티아졸-2-일)-3-(6-[1-히드록시시클로부틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0387] 실시예 38의 방법에 의해 7-클로로-3-(6-[1-히드록시시클로부틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민 및 4-메틸티아졸로부터 이를 제조하였다.

[0388] 실시예 30: 7-(4-메틸티아졸-2-일)-3-(6-[메톡시메틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0389] N-[2-아미노-4-클로로-6-({6-메톡시메틸]피리딘-2-일메틸}아미노)피리미딘-5-일]포름아미드

[0390] 참조 실시예 1에 기재된 방법에 의해 N-(2-아미노-4,6-디클로로피리미딘-5-일)포름아미드(상업적으로 구매가능) 및 6-메톡시메틸피리딘-2-메탄아민로부터 제조하였다.

[0391] 7-클로로-3-(6-메톡시메틸피리딘-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민

[0392] 참조 실시예 1에 기재된 방법에 의해 N-[2-아미노-4-클로로-6-({6-메톡시메틸]피리딘-2-일메틸}아미노)피리미딘-5-일]포름아미드로부터 제조하여 표제의 화합물을 수득하였다; LC-MS 체류시간 1.91분, $(M+H)^+$ 306.

[0393] 3-(6-메톡시메틸피리딘-2-일메틸)-7-(4-메틸티아졸-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민

[0394] 건조 THF(7.5mL) 중의 4-메틸티아졸(0.15mL, 1.65밀리몰) 용액을 질소 하에 -78℃로 냉각시키고, n-BuLi(1.0mL, 1.65밀리몰)로 처리하고 30분 동안 교반한 후, ZnCl(1-M, 1.65mL, 1.65밀리몰)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 7-클로로-3-(6-메톡시메틸피리딘-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민(250mg, 0.825밀리몰), 이어서 $Pd(PPh_3)_4$(48mg, 0.04밀리몰)을 첨가하고 반응 혼합물을 환류되도록 1시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 염화암모늄으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 물로 세척하고, 진공 건조 및 농축시켰다. 조생의 생성물을 크로마토그래피(용리액: EtOAc-헵탄 1:1에서 2:1)로 정제하여 황색 고체로서 표제의 화합물을 수득하였다(38mg, 13%).

[0395] IR ν_{max} (DR)/cm^{-1} 3324, 3302, 2921, 1651, 1596, 1519, 1418, 1366, 1257, 1198 및 1112; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 7.78 (1H, t, *J* 7.5 Hz), 7.73 (1H, s), 7.43 (2H, br s), 7.34 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.04 (1H, d , *J* 7.0 Hz), 5.78 (2H, s), 4.42 (2H, s), 3.33 (3H, s) 및 2.56 (3H, s); LC 체류시간 1.01 분 (50:80); $(M+H)^+$ 369.

[0396] 실시예 31: 7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[디플루오로메틸옥시메틸]-피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0397] 에틸 6-디플루오로메톡시메틸피리딘-2-카르복실레이트

[0398] 2,2-디플루오로-2-(플루오로술포닐)아세트산(495mL, 4.79밀리몰)을, 실온에서 내부 온도가 <30℃로 유지되는 속도로 MeCN(10mL) 중의 에틸 6-히드록시메틸피리딘-2-카르복실레이트(800mg, 4.79밀리몰) 및 CuI(91mg, 0.479밀리몰)의 용액에 적가하였다. 이 혼합물을 실온에서 추가 20분 동안 교반하고, 염수/물 상에 붓고, EtOAc(×3)로 추출하였다. 조합된 추출물을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 증발시키고, 컬럼 크로마토그래피(4:1에서 2:1, 이소헥산:EtOAc)로 정제하여 표제의 화합물(130mg, 13 %)을 무색 오일로서 수득하였다;

[0399] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 8.01 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.89 (1H, t, *J* 7.5 Hz), 7.66 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 6.41 (1H, t, *J* 74.0 Hz), 5.14 (2H, s), 4.49 (2H, q, *J* 7.0 Hz), 1.44 (3H, t, *J* 7.0 H); $(M+H)^+$ 232.

[0400] 6-디플루오로메톡시메틸피리딘-2-메탄올

[0401] $NaBH_4$(377mg, 9.96밀리몰)를 0℃에서 EtOH(50mL)중의 에틸 6-디플루오로메톡시메틸피리딘-2-카르복실레이트(2.30g, 9.96밀리몰) 용액에 첨가하고, 혼합물을 80℃로 가온하고 5시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 0℃로 냉각하고, 포화 수성 NH_4Cl로 냉각하고, 진공 농축하고, EtOAc 및 염수로 분배하였다. 유기층을 분리하고 건조하고($MgSO_4$), 여과 및 증발시켜 무색 오일로서 표제의 화합물(1.50g, 80%)을 수득하였다;

[0402] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7.73 (1H, t, *J* 8.0 Hz), 7.35 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 7.19 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 6.39 (1H, t, *J* 74.0 Hz), 5.02 (2H, s), 4.76 (2H, s); $(M+H)^+$ 190.

[0403] 2-브로모메틸-6-디플루오로메톡시메틸피리딘

[0404] 실시예 36에 설명된 브롬화 방법에 의하여 6-디플루오로메톡시메틸피리딘-2-메탄올로부터 제조하여 표제의 화합물(52%)를 수득하였다;

[0405] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7.74 (1H, t, *J* 8.0 Hz), 7.39 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 7.37 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 6.40 (1H, t, *J* 74.0 Hz), 5.01 (2H, s), 4.53 (2H, s); $(M+H)^+$ 252, 254

[0406] 3-(6-디플루오로메톡시메틸피리딘-2-일메틸)-7-(5-메틸-2-푸릴)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민

[0407] 실시예 36에 기재된 알킬화 방법에 의하여 7-(5-메틸-2-푸릴)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민 및 2-브로모메틸-6-디플루오로메톡시메틸피리딘으로부터 제조하였다.

[0408] Mp: 194.8 - 195.1 ℃; IR ν_{max} (DR)/cm^{-1} 3512, 3295, 3172, 1632, 1574, 1499, 1464, 1436 및 1417; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 7.88 (1H, d, *J* 3.5 Hz), 7.84 (1H, t, *J* 8.0 Hz), 7.40 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 7.31 (2H, br s), 7.10 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 6.81 (1H, t, *J* 75.8 Hz), 6.52 (1H, m), 5.76 (2, s), 4.92 (2H, s), 2.46 (3H, s); $(M+H)^+$ 388; $C_{17}H_{15}N_7O_2F_2$에 대한 분석계산치: C, 52.17; H, 3.90; N, 25.30. 측정치: C, 52.69; H, 3.97; N, 25.19.

[0409] 실시예 32: 7-(5-메틸푸란-2-일)3-(6-[2-에톡시에톡시메틸]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0410] 3-(6-브로모메틸피리딘-2-일메틸)-7-(5-메틸-2-푸릴)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민

[0411] 실시예 36에 설명된 알킬화 방법에 의하여 7-(5-메틸-2-푸릴)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민 및 2,6-비스(브로모메틸)피리딘으로부터 제조하였다;

NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 2.46 (3H, s), 4.64 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.50 (1H, d, J 3.5 Hz), 7.04 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 7.31 (2H, s), 7.49 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.80 (1H, t, *J* 7.5 Hz), 7.88 (1H, d, *J* 3.5 Hz). TLC

[0412] (헥산:EtOAc (1:1)) Rf = 0.28**

[0413] 3-(6-에톡시에톡시메틸피리딘-2-일메틸)-7-(5-메틸-2-푸릴)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민

[0414] 무수 THF(15mL) 중의 2-에톡시에탄올(242㎕, 2.5밀리몰) 용액을 0℃로 냉각시키고 NaH(100mg, 2.5밀리몰)로 처리하였다. 반응물을 0℃에서 10분 동안 교반한 후, 3-(6-브로모메틸피리딘-2-일메틸)-7-(5-메틸-2-푸릴)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민(100mg, 0.25밀리몰)으로 처리하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 수성 NH_4Cl로 냉각시키고 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기상들을 건조시키고($MgSO_4$), 진공에서 농축하였다. 결과의 고체를 MeOH(10mL)에 현탁시키고, 디옥산(2mL) 중 4M HCl로 처리하고, 그 후 이 반응 혼합물을 디에틸 에테르(40mL)로 희석하고, 결과의 고체를 여과 단리하여 황색 고체로서 생성물을 수득하였다(34mg, 31%).

IR ν_{max} (DR)/cm^{-1} 3519, 3296, 3177, 2877, 1625, 1574, 1499, 1433, 1322, 1228, 1112, 1023, 958 및 767; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1.09 (3H, t, *J* 7.0 Hz), 2.46 (3H, s), 3.42 (2H, q, *J* 7.0 Hz), 3.50 (2H, dd, *J* 5.5 Hz, 3.0 Hz), 3.58 (2H, dd, *J* 5.5 Hz, 4.0 Hz), 4.51 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.51 (1H, dd, *J* 3.5 Hz, 1.0 Hz), 7.03 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.29 (2H, s), 7.36 (1H, t, *J* 7.5

[0415] Hz), 7.88 (1H, d, *J* 3.5 Hz).

[0416] 실시예 33: 7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[테트라하이드로푸란-2-일메틸]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0417] 2-브로모메틸-6-(테트라하이드로푸란-2-일메톡시메틸)피리딘

[0418] 실시예 32의 최종 단계에 설명된 알킬화 방법에 의하여 2,6-비스(브로모메틸)피리딘 및 (RS)-테트라하이드로푸란-2-메탄올로부터 제조하여 표제의 화합물(19%)을 수득하였다;

NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7.70 (1H, t, *J* 7.5 Hz), 7.42 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.33 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 4.73-4.65 (2H, m), 4.52 (2H, s), 4.17-4.10 (1H, m), 3.93-3.87 (1H, m), 3.82-3.77 (1H, m),

[0419] 3.62-3.55 (2H, m), 2.03-1.85 (3H, m), 1.71-1.62 (1H, m); $(M+H)^+$ 286, 288.

[0420] (RS)-3-{6-(테트라하이드로푸란-2-일메톡시메틸]피리딘-2-일메틸}-7-(5-메틸-2-푸릴)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일아민

[0421] 실시예 36의 알킬화 방법에 의하여 7-(5-메틸-2-푸릴)-1*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민 및 2-브로모메틸-6-(테트라하이드로푸란-2-일메톡시메틸)피리딘으로부터 제조하였다.

Mp: 154.2 - 154.5 °C; IR ν_{max} (DR)/cm^{-1} 3334, 3188, 2871, 1738, 1652, 1600 및 1419; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 7.88 (1H, d, *J* 3.5 Hz), 7.78 (1H, t, *J* 8.0 Hz), 7.36 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 7.29 (2H, br s), 7.04 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 6.53 - 6.51 (1H, m), 5.73 (2H, s), 4.51 2H, s), 3.98 - 3.93 (1H, m), 3.74 - 3.68 (1H, m), 3.64 - 3.58 (1H, m), 3.45 - 3.43 (2H, m), 2.46 (3H, s), 1.91 -

[0422] 1.71 (3H, m), 1.56 - 1.48 (1H, m); $(M+H)^+$ 422.

[0423] 실시예 34: 7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[테트라하이드로푸란-3-일메틸]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0424] 2-브로모메틸-6-(테트라하이드로푸란-3-일메톡시메틸)피리딘

[0425] 실시예 32의 최종 단계에 설명된 알킬화 방법에 의하여 2,6-비스(브로모메틸)피리딘 및 (RS)-테트라하이드로푸란-3-메탄올로부터 제조하여 표제의 화합물(37%)을 수득하였다;

[0426] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7.70 (1H, t, *J* 8.0 Hz), 7.37-7.33 (2H, m), 4.63 (2H, s), 4.53 (2H, s), 3.89-3.82 (2H, m), 3.77-3.72 (1H, m), 3.65-3.61 (1H, m), 3.56-3.46 (1H, m), 2.66-2.56 (1H, m), 2.09-1.99 (1H, m), 1.69-1.60 (1H, m); $(M+H)^+$ 286, 288.

[0427] (RS)-3-(6-(테트라하이드로푸란-3-일메톡시메틸]피리딘-2-일메틸)-7-(5-메틸-2-푸릴)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일아민

[0428] 실시예 36에 기재된 알킬화 방법에 의해 7-(5-메틸-2-푸릴)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민 및 2-브로모메틸-6-(테트라하이드로푸란-3-일메톡시메틸)피리딘으로부터 제조하였다.

[0429] Mp: 168.7 - 168.9 °C; IR ν_{max} (DR)/cm^{-1} 3514, 3293, 3171, 2935, 2860, 1610, 1575, 1498 and 1434; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 7.88 (1H, d, *J* 3.5 Hz), 7.79 (1H, t, *J* 7.5 Hz), 7.34 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.28 (2H, br s), 7.06 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 6.51 (1H, dd, *J* 3.5, 1.0 Hz), 5.73 (2H, s), 4.49 (2H, s), 3.71 - 3.55(3H, m), 3.44 - 3.33 (3H, m), 2.51 - 2.41 (1H, m), 2.46 (3H, s), 1.93 - 1.84 (1H, m), 1.54 - 1.45 (1H,m); $(M+H)^+$ 422.

[0430] 실시예 35: 7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[2-이소프로필옥시에틸옥시]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0431] 2-브로모메틸-6-(이소프로필옥시에톡시메틸)피리딘

[0432] 실시예 32의 최종 단계에 기재된 알킬화 방법에 의하여 2,6-비스(브로모메틸)피리딘 및 2-(이소프로필옥시)에탄올로부터 제조하여 표제의 화합물(28%)을 수득하였다;

[0433] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7.69 (1H, t, *J* 7.5 Hz), 7.43 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.33(1H, d, *J* 7.5 Hz), 4.69 (2H, s), 4.53 (2H, s), 3.73-3.69 (2H, m), 3.68-3.58 (3H, m), 1.18 (6H, d, *J* 6.0 Hz); $(M+H)^+$ 288, 290.

[0434] 3-{6-(이소프로필옥시에톡시메틸]피리딘-2-일메틸}-7-(5-메틸-2-푸릴)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일아민

[0435] 실시예 36에 기재된 알킬화 방법에 의하여 7-(5-메틸-2-푸릴)-1*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민 및 2-브로모메틸-6-(이소프로필옥시에톡시메틸)피리딘으로부터 제조하였다.

[0436] Mp: 127.4 - 127.6 °C; IR ν_{max} (DR)/cm^{-1} 3484, 3326, 3210, 2968, 2869, 1640, 1569, 1541, 1512, 1438 및 1416; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 7.88 (1H, d, *J* 3.5 Hz), 7.78 (1H, t, *J* 7.5 Hz), 7.37 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.28 (2H, br s), 7.03 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 6.51 (1H, dd, *J* 3.5, 1.0 Hz), 5.73 (2H, s), 4.51 (2H, s), 3.58 - 3.47 (5H, m), 2.46 (3H, s), 1.06 (6H, d, *J* 6.0 Hz); $(M+H)^+$ 424.

[0437] 실시예 36: 7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[1-메톡시-1-메틸에틸]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0438] 2-히드록시메틸-6-(1-히드록시-1-메틸에틸)피리딘

[0439] 메틸마그네슘 브로마이드(1.0M 톨루엔/THF 3:1, 19.7mL, 27.6밀리몰)를, 0℃에서 THF(15mL) 중의 메틸 2-(히드록시메틸)피리딘-2-카르복실레이트(1.0g, 5.52밀리몰)의 교반된 용액에 서서히 첨가하고, 이 혼합물이 실온으로 가온되도록 두고, 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 수성 NH_4Cl로 냉각하고, EtOAc 및 포화 수성 NH_4Cl로 분배하고, 유기 부분을 분리, 건조($MgSO_4$), 여과 및 증발시켰다. 이 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(1:1, EtOAc:이소헥산)로 정제하여 무색 오일로서 표제의 화합물(530mg, 58%)을 수득하였다;

[0440] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7.72 (1H, t, *J* 7.5 Hz), 7.32 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.19 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 4.79 (2H, s), 4.42 (1H, br s), 3.18 (1H, br s), 1.57 (6H, s); $(M+H)^+$ 168.

[0441] 2-*터셔리*-부틸메틸실릴옥시메틸-6-(1-히드록시-1-메틸에틸)피리딘

[0442] 이미다졸(2.27g, 33.3밀리몰)을 DMF(70mL) 중의 2-히드록시메틸-6-(1-히드록시-1-메틸에틸)피리딘(5.30g, 31.7밀리몰) 및 터셔리-부틸디메틸실릴클로라이드(5.02g, 33.3밀리몰)의 교반된 용액에 첨가하고, 이 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 교반된 혼합물을 물에 붓고 EtOAc로 추출하고, 유기 부분을 분리, 건조($MgSO_4$), 여과 및 증발시켜 무색의 오일로서 표제의 화합물(8.19g, 92%)을 수득하였다;

[0443] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7.74-7.70 (1H, m), 7.40-7.38 (1H, m), 7.20-7.18 (1H, m), 5.34 (1H, s), 4.83 (2H, s), 1.52 (6H, s), 0.97 (9H, s), 0.13 (6H, s); $(M+H)^+$ 282.

[0444] 2-*터셔리*-부틸디메틸실릴옥시메틸-6-(1-메톡시-1-메틸에틸)피리딘

[0445] NaH(285mg, 7.12밀리몰)를 실온에서 DMF(30mL) 중의 2-*터셔리*-부틸디메틸실릴옥시메틸-6-(1-히드록시-1-메틸에틸)피리딘(2.0g, 7.12밀리몰)의 교반된 용액에 분할하여 첨가하였다. 20분 후, 메틸요오다이드(1.33mL, 21.4밀리몰)를 첨가하고, 이 혼합물을 50℃로 가온하고, 이 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하고(×3), 조합된 추출물들을 건조($MgSO_4$), 여과, 증발시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20:1에서 10:1, 이소헥산:EtOAc)에 의해 정제하여 무색의 오일로서 표제의 화합물(1.20g, 57%)을 수득하였다;

[0446] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7.69-7.65 (1H, m), 7.38-7.34 (2H, m), 4.81 (2H, s), 3.15 (3H, s), 1.53 (6H, s), 0.96 (9H, s), 0.12 (6H, s).

[0447] 2-히드록시메틸-6-(1-메톡시-1-메틸에틸)피리딘

[0448] AcOH(45mL), THF(15mL) 및 H_2O(15mL) 중의 2-터셔리-부틸디메틸실릴옥시메틸-6-(1-메톡시-1-메틸에틸)피리딘(1.20g, 4.08밀리몰)의 용액을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 DCM 및 포화 수성 $NaHCO_3$로 분배하고, 유기 부분을 분리, 건조($MgSO_4$), 여과 및 증발시켜 무색의 오일로서 표제의 화합물(740mg, 100%)을 수득하였다;

[0449] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7.70-7.66 (1H, m), 7.48-7.45 (1H, m), 7.07-7.04 (1H, m), 4.74 (2H, d, *J* 5.0 Hz), 4.14 (1H, t, *J* 5.0 Hz), 3.18 (3H, s), 1.57 (6H, s).

[0450] 2-브로모메틸-6-(1-메톡시-1-메틸에틸)피리딘

[0451] 사브롬화 탄소(1.59g, 4.80밀리몰)를 0℃에서 DCM(50mL) 중의 2-히드록시메틸-6-(1-메톡시-1-메틸에틸)피리딘(724mg, 4.00밀리몰) 및 트리페닐포스핀(1.15g, 4.40밀리몰)의 교반된 용액에 분할하여 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(20:1에서 5:1 이소헥산:EtOAc)에 의해 정제하여 무색의 오일로서 표제의 화합물(732mg, 75%)을 수득하였다;

[0452] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7.69-7.65 (1H, m), 7.46-7.43 (1H, m), 7.32-7.30 (1H, m), 4.55 (2H, s), 3.17 (3H, s), 1.55 (6H, s).

[0453] 3-{6-(2-메톡시-2-프로필)피리딘-2-일메틸}-7-(5-메틸-2-푸릴)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민

[0454] NaH(100mg, 2.50밀리몰)를 0℃에서 DMF(10mL) 중의 트리아졸(538mg, 2.50밀리몰)의 교반된 현탁액에 분할하여 첨가하였다. 15분 후, DMF(3mL) 중의 2-브로모메틸-6-(1-메톡시-1-메틸에틸)피리딘(732mg, 3.00밀리몰)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온하도록 두고, 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 MeOH에 취하여, 컬럼 크로마토그래피(1:1에서 2:1 EtOAc:이소헥산)에 의한 정제 전에 실리카 상에서 증발시켜 회백색 고체로서 표제의 화합물(280mg, 30%)을 수득하였다.

[0455] Mp: 178.0 - 178.5 ℃; IR ν_{max} (DR)/cm^{-1} 3469, 3317, 3175, 2982, 2932, 2825, 1648, 1568, 1512 및 1436; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 7.88 (1H, d, *J* 3.0 Hz), 7.76 (1H, t, *J* 7.5 Hz), 7.41 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.24 (2H, br s), 7.02 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 6.52 - 6.50 (1H, m), 5.77 (2H, s), 3.01 (3H, s), 2.46 (3H, s), 1.28 (6H, s); $(M+H)^+$ 380.

[0456] 실시예 37: 7-(5-메틸푸란-2-일)-3-(6-[2,2,2-트리플루오로에틸]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸

로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0457] 실시예 32에 기재된 방법에 의하여, 3-(6-브로모메틸피리딘-2-일메틸)-7-(5-메틸-2-푸릴)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민 및 트리플루오로에탄올로부터 제조하였다.

[0458] IR ν_{max} (DR)/cm^{-1} 3282, 3098, 1954, 1649, 1520, 1463, 1282, 1165, 1029 및 761; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 2.46 (3H, s), 4.14 (2H, q, *J* 9.0 Hz), 4.68 (2H, s), 5.76 (4H, s), 6.52 (1H, d, *J* 3.0 Hz), 7.11 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.37 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 7.84 (1H, t, *J* 7.5 Hz), 7.89 (1H, d, *J* 3.0 Hz).

[0459] 실시예 38: *S*-7-(티아졸-2-일)-3-(6-[테트라하이드로푸란-3-일]옥시메틸피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0460] -78℃에서 건조 THF(8mL) 중의 티아졸(0.070g, 0.822밀리몰) 용액을 n-부틸리튬(헥산 중 2.5M, 0.39mL, 0.987밀리몰)으로 처리하고, 20분 동안 교반하고, $ZnCl_2$(THF 중 0.5-M, 2.47mL)의 용액으로 처리한 후 실온으로 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 7-클로로-3-{6-[(*S*)-(테트라하이드로푸란-3-일)옥시메틸]피리딘-2-일메틸}-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일아민(0.099g, 0.274밀리몰) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.016g, 0.014밀리몰)으로 처리하고, 환류에서 5시간 동안 가열하고, 냉각, 진공에서 농축, 크로마토그래피(SiO_2; EtOAc)에 의해 정제하여 고체로서 표제의 화합물(0.024g, 21%)을 수득하였다.

[0461] NMR δ_H (400 MHz, d_6-DMSO) 8.28 (1H, d, *J* 3.0 Hz), 8.17 (1H, d, *J* 3.0 Hz), 7.79 (1H, t, *J* 8.0 Hz), 7.50 (2H, br s), 7.35 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 7.08 (1H, d, *J* 8.0 Hz), 5.78 (2H, s), 4.47 (2H, s), 4.22 – 4.19 (1H, m), 3.75 – 3.60 (4H, m) and 1.99 – 1.88 (2H, m); LC-MS 체류시간 1.89 분 ; $(M+H)^+$ 411.

[0462] 하기 실시예는 본 발명의 일부를 구성하는 것이 아니다:

[0463] 참조 실시예 1: 7-페닐-3-(6-[2-옥소피롤리딘-1-일]피리드-2-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민

[0464] 6-브로모피리딘-2-메탄올

[0465] MeOH(120mL) 중의 6-브로모피리딘-2-카르바알데히드(10.00g, 53.76밀리몰) 중의 용액을 나트륨 보로하이드라이드(2.04g, 53.76밀리몰)로 처리하고, 1시간 동안 교반하고, EtOAc 및 물로 분배하였다. 유기상을 분리하고, 수상을 에틸 아세테이트로 재추출하였다. 조합된 유기 추출물들을 건조하고($MgSO_4$) 진공에서 농축하여 연황색 액체로서 표제의 화합물(9.76g, 97%)을 수득하였다; LC-MS 체류시간 1.52분, $(M+H)^+$ 188 및 190.

[0466] 1-(6-히드록시메틸피리딘-2-일)피롤리딘-2-온

[0467] (6-브로모피리딘-2-메탄올(9.76 g, 51.9밀리몰), 구리(I) 요오다이드(0.99g, 5.19밀리몰), *N,N'*-디메틸에탄-1,2-디아민(1.12mL, 10.38밀리몰), 1,4-디옥산(400mL) 및 탄산칼륨(14.35g, 103.84밀리몰)의 혼합물을 환류에서 8시간동안 가열하고, 냉각하고, 진공에서 농축하고, EtOAc 및 물로 분배하였다. 유기상을 분리하고, 수상을 EtOAc로 재추출하고, 조합된 유기 추출물들을 건조($MgSO_4$) 및 진공에서 농축하여 연한 황색 고체로서 표제의 화합물(10.19g, 정량적)을 수득하였다;

[0468] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 8.32 (1H, d, *J* 8.5 Hz), 7.69 (1H, dd, *J* 8.5, 7.5 Hz), 6.96 (1H, dd, *J* 7.5, 1.5 Hz), 4.71 (2H, d, *J* 5.0 Hz), 4.17-4.13 (2H, m), 3.50 (1H, t, *J* 5.0 Hz), 2.70-2.66 (2H, m), 2.19-2.11 (2H, m); $(M+H)^+$ 193; LC-MS 체류시간 1.46 분 .

[0469] 1-(6-브로모메틸피리딘-2-일)피롤리딘-2-온

[0470] 디클로로메탄(600mL) 중의 1-(6-히드록시메틸피리딘-2-일)피롤리딘-2-온(10.19g, 53.01밀리몰)의 교반된 용액을 트리페닐포스핀(15.29g, 58.31밀리몰)로 처리하고, 사브롬화 탄소(15.66g, 58.31밀리몰)로 처리하고, 이어서 1시간 동안 교반하고, 진공에서 농축하고 컬럼 크로마토그래피(SiO_2; EtOAc:헥산(1:1))으로 정제하여, 불순물로

서 트리페닐포스핀도 포함하는 백색 고체로서 표제의 화합물(10.19g)을 수득하였다;

[0471] NMR δ_H (400 MHz, d_6-DMSO) 특히 8.22 (1 H, d, *J* 8.5 Hz), 7.81 (1 H, t, *J* 7.5 Hz), 7.28 (1 H, d, *J* 7.5 Hz), 4.63 (2 H, s), 3.98 (2 H, t, *J* 7.0 Hz), 2.58 (2 H, t, *J* 8.0 Hz) 및 2.08–2.00 (2 H, m); $(M+H)^+$ 255, 257.

[0472] 1-(6-아지도메틸피리딘-2-일)피롤리딘-2-온

[0473] DMF(80mL) 중, 트리페닐포스핀 옥사이드 불순물을 함유하는 1-(6-브로모메틸피리딘-2-일)피롤리딘-2-온(10.19g, 39.94몰)을 나트륨 아지드(2.60g, 39.94밀리몰)로 처리하고, 18시간 동안 교반하고, EtOAc 및 물로 분배하였다. 유기상을 분리하고, 수상을 EtOAc(×2)로 재추출하였다. 조합된 유기 추출물들을 건조시키고($MgSO_4$) 진공에서 농축하여, 트리페닐포스핀 옥사이드로 오염된 황색 오일로서 표제의 화합물을 수득하였다; 이는 다음 단계에 추가의 정제 없이 사용되었다; LC-MS 체류시간 2.19분, $(M+H)^+$ 218.

[0474] 1-(6-아미노메틸피리딘-2-일)피롤리딘-2-온

[0475] 에탄올(100mL) 중의 조생의 1-(6-아지도메틸-피리딘-2-일)피롤리딘-2-온(트리페닐포스핀 옥사이드 함유)의 용액을 백금(탄소상 5%)으로 처리하고, 수소 하에서 45℃, 상압 하에서 18시간 동안 교반하고, 셀라이트 패드를 통과시켜 여과하고, 진공 농축한 후, 톨루엔 및 그 후 클로로포름으로 공-증발시켜 백색 고체로서 표제의 화합물(11.32g)을 수득하였으며, 이는 트리페닐포스핀 옥사이드로 오염되어 있다; LC-MS 체류시간 0.66분, $(M+H)^+$ 192.

[0476] *N*-(2-아미노-4-클로로-6-{[6-(2-옥소피롤리딘-1-일)피리딘-2-일메틸]아미노}피리미딘-5-일)포름아미드

[0477] 프로판-2-올(100mL) 중의 *N*-(2-아미노-4,6-디클로로피리미딘-5-일)포름아미드(3.61g, 17.43밀리몰) 및 1-(6-아미노메틸피리딘-2-일)피롤리딘-2-온(트리페닐포스핀 옥사이드 함유)(10.00g, 약 50밀리몰) 및 트리에틸아민(4.86mL, 34.86밀리몰)의 혼합물을 환류에서 18시간 동안 가열하고, 냉각하고, 결과의 침전물을 여과하여 표제의 화합물(3.41g)을 회백색 고체로서 수득하였다;

[0478] NMR δ_H (400 MHz, d_6-DMSO) 9.21 (1 H, s), 8.20 (1 H, d, *J* 1 Hz), 8.12 (1 H, d, *J* 8.5 Hz), 7.73 (1 H, t, *J* 7.5 Hz), 7.38 (1 H, t, *J* 6 Hz), 7.02 (1 H, d, *J* 7. 5 Hz), 6.45 (2 H. br s), 4.53 (2 H, d, *J* 6.0 Hz), 4.00–3.95 (2 H, m), 2.57 (2 H, t, *J* 8.0 Hz) 및 2.08–2.00 (2 H, m).

[0479] 1-{6-[(2,5-디아미노-6-클로로-피리미딘-4-일아미노)메틸]피리딘-2-일}피롤리딘-2-온

[0480] 에탄올(36mL) 중의 *N*-(2-아미노-4-클로로-6-{[6-(2-옥소-피롤리딘-1-일)피리딘-2-일메틸]아미노}피리미딘-5-일)포름아미드(3.41g, 9.43밀리몰)의 혼합물을 염산(6-M, 8mL)으로 처리하고, 환류상태에서 2시간 동안 가열하고, 냉각하고, 수성 수산화나트륨(5-M)을 이용하여 pH를 13으로 조정하였다. 이 혼합물을 EtOAc로 추출하고(×3), 조합된 유기 추출물들을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축하여 산호분홍색 고체로서 표제의 화합물(2.12g, 68%)을 수득하였다; LC-MS 체류시간 1.64분; $(MH+H)^+$ 334.

[0481] 1-[6-(5-아미노-7-클로로[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일메틸)-피리딘-2-일]-피롤리딘-2-온

[0482] 0℃에서 빙초산(6mL) 및 EtOH(24mL) 중 1-{6-[(2,5-디아미노-6-클로로-피리미딘-4-일아미노)메틸]피리딘-2-일}피롤리딘-2-온(2.10g, 6.29밀리몰)의 현탁액을 물(1.5mL) 중 아질산나트륨 (0.564g, 8.17밀리몰) 용액으로 처리하고, 2시간 동안 교반하고, 실온으로 가온하여 결과의 침전물을 여과하고 건조하여, 표제의 화합물(1.67g, 77%)을 회백색 고체로서 수득하였다; LC-MS 체류시간 1.99분, $(M+H)^+$ 345.

[0483] 1-[6-(5-아미노-7-페닐[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일메틸)피리딘-2-일]피롤리딘-2-온

[0484] 포화 수성 탄산수소나트륨(5mL) 및 1,4-디옥산(20mL) 중의 1-[6-(5-아미노-7-클로로[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일메틸)피리딘-2-일]피롤리딘-2-온(0.50g, 1.45밀리몰) 및 페닐보론산(0.354g, 2.90밀리몰)의 혼합물을 질소 흐름으로 10분 동안 탈기시킨 후 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.083g, 0.0725밀리몰)로 처리하고, 2시간 동안 환류시킨 후, EtOAc 및 물로 분배하였다. 유기상을 분리하고 수상을 EtOAc로 재추출하였다(×2). 조합된 유기 추출물들을 건조시키고($MgSO_4$), 진공에서 농축하여 황색 고체(1.00g)를 수득하였으며,

이를 컬럼 크로마토그래피[SiO_2; EtOAc-헥산(1:1) 그 후 EtOAc]로 정제하였다. 결과의 황색 고체(0. 68g)를 디에틸 에테르를 이용하여 분쇄하여 표제의 화합물(0.38g, 68%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0485] NMR δ_H (400 MHz, d_6-DMSO) 8.77 – 8.74 (2H, m), 8.19 (1H, d, *J* 8.5 Hz), 7.79 (1H, t, *J* 7.5 Hz), 7.66 – 7.65 (2H, m), 7.32 (2H, br s), 6.96 (1H, d, *J* 7.5 Hz), 5.77 (2H, s), 3.67 (2H, t, *J* 7 Hz) 및 1.99 – 1.89 (2H, m); LC-MS 체류시간 2.32 분; $(M+H)^+$ 387.

[0486] 생물학적 방법들

[0487] 아데노신 수용체 결합: hA1 수용체들에서 결합 친화성

[0488] 표준 기술들을 이용하여, 아데노신 A_1 수용체 선택적인 방사성리간드(radioligand) 8-시클로펜틸-1,3-디프로필잔틴 ([^{3}H]DPCPX)의 전위(displacement)를 결정함으로써 인간 아데노신 A_1 수용체들에 대한 시험관내 결합을 측정하는 분석으로, 화합물들을 검사하였다. 예로서, Lohse MJ, 등, (1987), 8-시클로펜틸-1,3-디프로필잔틴(DPCPX)-- a selective high affinity antagonist radioligand for A1 adenosine recptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, **336**(2):204~10, 참조, 이는 그 전체내용이 참고문헌으로 본 명세서에 통합된다.

[0489] 냉동된 CHO-K1 세포들(인간 아데노신 A1 수용체 발현 벡터로 형질감염됨)을, Ultra-Turrax 균질화기를 이용하여, 10mM $MgCl_2$ 및 펠렛 당 0.1IU/mL 아데노신 디아미나제를 함유하는 50mM Tris HCl 버퍼(pH 7.5) 130mL 중에서 균질화시켰다. 결과의 균질화물을 결합에 즉시 사용을 위해 유지하였다. [^{3}H]-DPCPX (3.0nM), 막 및 추가 약물들을 함유하는, 총 부피 250㎕로 결합 분석을 수행하였다. 총 결합은 약물 희석 버퍼(50mM Tris-HCl pH:7.5, 10mM $MgCl_2$, 5% DMSO)를 사용하여 결정하였다. 비특이적 결합은 300μM N6-시클로헥실아데노신(CHA)을 사용하여 결정하였다. 21℃에서 90분 동안 인큐베이션 한 후, Canberra Packard filtermate 196을 사용하여 GF/B 필터들(0.1%(w/v) 폴리에틸렌이민 중에 예비침지됨)로 신속히 여과하여 분석들을 종료시키고, 빙냉 Tris-HCl(pH 7.4)로 3회 세척하였다. 필터들을 하룻밤동안 건조되도록 두고, Microscint-0 신틸레이션액을 상기 필터들에 첨가하였다. Canberra Packard TopCount 마이크로플레이트 신틸레이션 계수기를 이용하여 방사성을 분석하기 전에, 이 필터들을 적어도 2시간 동안 방치시켰다.

[0490] 자유 리간드 농도를 결정하기 위하여, Beckman LS6500 다목적 신틸레이션 계수기 상에서 4mL의 Ultima-Gold MV 신틸런트(scintillant)를 함유하는 [^{3}H]DPCPX 25μL를 이용하여 3개의 바이알들을 계수하였다.

[0491] 데이타는 4개의 매개변수의 논리학적 등식 및 친화도 상수(pIC_{50})를 비선형 회귀, 및 기울기(slope) 파라미터들을 이용하여 분석되었다:

[0492] $$E = NSB + \frac{Total - NSB}{1 + \left(\frac{\log[IC_{50}]}{\log[A]}\right)^{기울기}}$$

[0493] 식 중, E는 결합량이고, [A]는 경쟁성분 농도이다. K_i는 그 후 쳉-프루소프(Cheng-Prusoff) 등식을 사용하여 결정되었다:

[0494] $$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \left(\frac{[L]}{[K_D]}\right)}$$

[0495] 아데노신 수용체 결합: $hA2_{2A}$ 수용체들에서 결합 친화성

[0496] 표준 기술들을 이용하여, 아데노신 A_{2A} 수용체 선택적인 방사성리간드 4-[2-[[6-아미노-9-(N-에틸-β-D-리보푸라누론아미도실)-9H-퓨린-2-일]아미노]에틸]벤젠프로파논산 하이드로클로라이드 ([^{3}H]CGS-21680)의 전위를 결정함으로써 인간 아데노신 A_{2A} 수용체들에 대한 시험관내 결합을 측정하는 분석으로, 화합물들을 검사하였다. 예로서, Jarvis 등, J Pharmacol Exp Then, 251(3):888-93 참조, 이는 그 전체내용이 참고문헌으로 본 명세서에 통합된다.

[0497] 냉동된 HEK-293 세포들을, Ultra-Turrax 균질화기를 이용하여, 10mM $MgCl_2$ 및 펠렛 당 0.1IU/mL 아데노신 디아미나제를 함유하는 50 mM Tris HCl 버퍼(pH 7.5) 65mL 중에서 균질화시켰다. 결과의 균질화물을 결합에 즉시 사용을 위해 유지하였다. [^{3}H]-CGS21680(20.0nM), 막 및 추가 약물들을 함유하는, 총 부피 250㎕로 결합 분석을 수행하였다. 총 결합은 약물 희석 버퍼(50mM Tris-HCl pH:7.5, 10mM $MgCl_2$, 5% DMSO)를 사용하여 결정하였다. 비특이적 결합은 300μM CHA를 사용하여 결정하였다. 21℃에서 90분 동안 인큐베이션 한 후, Canberra Packard filtermate 196을 사용하여 GF/B 필터들(0.1%(w/v) 폴리에틸렌이민 중에 예비침지됨)로 신속히 여과하여 분석들을 종료시키고, 빙냉 Tris-HCl(pH 7.4)로 3회 세척하였다. 필터들을 하룻밤동안 건조되도록 두고, Microscint-0 신틸레이션액을 상기 필터들에 첨가하였다. Canberra Packard TopCount 마이크로플레이트 신틸레이션 계수기를 이용하여 방사성을 분석하기 전에, 이 필터들을 적어도 2시간 동안 방치시켰다.

[0498] 자유 리간드 농도를 결정하기 위하여, Beckman LS6500 다목적 신틸레이션 계수기 상에서 4mL의 Ultima-Gold MV 신틸런트를 함유하는 [^{3}H]CGS2168D 25μL를 이용하여 3개의 바이알들을 계수하였다.

[0499] 데이타는 4개의 매개변수의 논리학적 등식 및 친화도 상수(pIC_{50})를 비선형 회귀, 및 기울기 파라미터들을 이용하여 분석되었다:

[0500] $$E = NSB + \frac{Total - NSB}{1 + \left(\frac{\log[IC_{50}]}{\log[A]}\right)^{기울기}}$$

[0501] 식 중, E는 결합량이고, [A]는 경쟁성분 농도이다. K_i는 그 후 쳉-프루소프 등식을 사용하여 결정되었다:

[0502] $$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \left(\frac{[L]}{[K_D]}\right)}$$

[0503] 아데노신 수용체 결합: hA_{2B} 수용체들에서 결합 친화성

[0504] 표준 기술들을 이용하여, 아데노신 A_{2B} 수용체 방사성리간드 4-[2-[7-아미노-2-(2-푸릴)[1,2,4]트리아졸[2,3-a][1,3,5]트리아진-5-일아미노]에틸)페놀([^{3}H]-ZM 241385)의 전위를 결정함으로써 인간 아데노신 A_3 수용체들에 대한 시험관내 결합을 측정하는 분석으로, 화합물들을 검사하였다. 예로서, Ji and Jacobson., *Drug Design and Discovery.*, **16**:217~226 참조, 이는 그 전체내용이 참고문헌으로 본 명세서에 통합된다.

[0505] 냉동된 HEK-293 세포들을, Ultra-Turrax 균질화기를 이용하여, 10mM $MgCl_2$, 10mM EDTA, 0.1mM 벤즈아미딘 및 펠렛 당 0.1IU/mL 아데노신 디아미나제를 함유하는 50mM Tris HCl 버퍼(pH 7.5) 65mL 중에서 균질화시켰다. 결과의 균질화물을 결합에 즉시 사용을 위해 유지하였다. [^{3}H]-ZM 241385(20nM), 막 및 추가 약물들을 함유하는, 총 부피 250㎕로 결합 분석을 수행하였다. 총 결합은 약물 희석 버퍼(50mM Tris-HCl pH:7.5, 10mM $MgCl_2$, 5% DMSO)를 사용하여 결정하였다. 비특이적 결합은 10μM ZM 241385를 사용하여 결정하였다. 21℃에서 60분 동안 인큐베이션 한 후, Canberra Packard filtermate 196을 사용하여 GF/B 필터들(0.1%(w/v) 폴리에틸렌이민 중에 예비침지됨)로 신속히 여과하여 분석들을 종료시키고, 빙냉 Tris-HCl(pH 7.4)로 3회 세척하였다. 필터들을 하룻밤동안 건조되도록 두고, Microscint-0 신틸레이션액을 상기 필터들에 첨가하였다. Canberra Packard TopCount 마이크로플레이트 신틸레이션 계수기를 이용하여 방사성을 분석하기 전에, 이 필터들을 적어도 2시간 동안 방치시켰다.

[0506] 자유 리간드 농도를 결정하기 위하여, Beckman LS6500 다목적 신틸레이션 계수기 상에서 4mL의 Ultima-Gold MV 신틸런트를 함유하는 [^{3}H]ZM 241385 25μL를 이용하여 3개의 바이알들을 계수하였다.

[0507] 데이타는 4개의 매개변수의 논리학적 등식 및 친화도 상수(pIC_{50})를 비선형 회귀, 및 기울기 파라미터들을 이용하여 분석되었다:

[0508] $$E = NSB + \frac{Total - NSB}{1 + \left(\frac{\log[IC_{50}]}{\log[A]}\right)^{기울기}}$$

[0509] 식 중, E는 결합량이고, [A]는 경쟁성분 농도이다. K_i는 그 후 쳉-프루소프 등식을 사용하여 결정되었다:

[0510] $$K_i = \frac{IC_{50}}{1+\left(\frac{[L]}{[K_D]}\right)}$$

[0511] 아데노신 수용체 결합: hA_3 수용체들에서 결합 친화성

[0512] 표준 기술들을 이용하여, 아데노신 A_3 수용체 특이적 방사성리간드 4-아미노벤질-5'-N-메틸카르복스아미도아데노신([^{125}I]-AB MECA)의 전위를 결정함으로써 인간 아데노신 A_3 수용체들에 대한 시험관내 결합을 측정하는 분석으로, 화합물들을 검사하였다. 예로서, Olah 등, *Mol Pharmacol*, **45**(5):978~82 참조, 이는 그 전체내용이 참고문헌으로 본 명세서에 통합된다.

[0513] 냉동된 CHO-K1 세포들을, Ultra-Turrax 균질화기를 이용하여, 10mM $MgCl_2$, 1mM EDTA 및 펠렛 당 0.1IU/mL 아데노신 디아미나제를 함유하는 50mM Tris HCl 버퍼(pH 7.5) 45mL 중에서 균질화시켰다. 결과의 균질화물을 결합에 즉시 사용을 위해 유지하였다. [^{125}I]-AB MECA (0.04~0.08nM), 막 및 추가 약물들을 함유하는, 총 부피 250 ㎕로 결합 분석을 수행하였다. 총 결합은 약물 희석 버퍼(50mM Tris-HCl pH:7.5, 10mM $MgCl_2$, 5% DMSO)를 사용하여 결정하였다. 비특이적 결합은 10㎛M IB-MECA를 사용하여 결정하였다. 21℃에서 60분 동안 인큐베이션한 후, Canberra Packard filtermate 196을 사용하여 GF/B 필터들(0.1%(w/v) 폴리에틸렌이민 중에 예비침지됨)로 신속히 여과하여 분석들을 종료시키고, 빙냉 Tris-HCl(pH 7.4)로 3회 세척하였다. 필터들을 하룻밤동안 건조되도록 두고, Microscint-0 신틸레이션액을 상기 필터들에 첨가하였다. Canberra Packard TopCount 마이크로플레이트 신틸레이션 계수기를 이용하여 방사성을 분석하기 전에, 이 필터들을 적어도 2시간 동안 방치시켰다.

[0514] 자유 리간드 농도를 결정하기 위하여, Beckman LS6500 다목적 신틸레이션 계수기 상에서 4mL의 Ultima-Gold MV 신틸런트를 함유하는 [^{125}I]AB MECA 25㎛L를 이용하여 3개의 바이알들을 계수하였다.

[0515] 데이타는 4개의 매개변수의 논리학적 등식 및 친화도 상수(pIC_{50})를 비선형 회귀, 및 기울기 파라미터들을 이용하여 분석되었다:

[0516] $$E = NSB + \frac{Total - NSB}{1+\left(\frac{\log[IC_{50}]}{\log[A]}\right)^{기울기}}$$

[0517] 식 중, E는 결합량이고, [A]는 경쟁성분 농도이다. K_i는 그 후 쳉-프루소프 등식을 사용하여 결정되었다:

[0518] $$K_i = \frac{IC_{50}}{1+\left(\frac{[L]}{[K_D]}\right)}$$

[0519] 상기 분석들을 사용하여, 결합 데이타들을 다수의 본 발명의 예시된 화합물들에 대해 모았다. 이들 데이타를 하기 표 1에 나타내었다.

[0520] [표 1]

	결합친화성				결합선택성		
실시예 번호	hA1-Ki	hA2A-Ki	hA2B-Ki	hA3-Ki	A1/A2a	A2b/A2a	A3/A2a
1 (*S* isomer)	192	3.4	3975	2498	56	1157	727
1 (*R* isomer)	143	3.4	5513	2516	42	1605	733
2	360.3	1.9	2192.3	706.3	192	1165	375
3	366.2	1.6	976.2	754.1	226	602	465
4	196.5	3.1	1134.3	1635.1	63	366	528
5	852.6	4.3	4199.7	8521.5	199	980	1989
6	354.1	1.1	1373.4	1498.2	313	1216	1326
7	731.2	13.4	1244.7	8522.8	54	93	634
8	214.3	4.8	1299.2	3762.2	44	269	780
9	706.1	9.8	3405.9	NT	72	347	NT
11	319.9	5.2	3265.6	4304.6	62	634	836
12	270.2	2.8	1000.3	8173.7	96	354	2893
14	498.4	6.0	437.1	612.9	83	73	102
17	385.7	9.9	4688.7	1947.4	39	472	196
20	731.2	13.4	1244.7	8522.8	54	93	634
21	2389.1	23.9	2047.7	NT	100	86	NT
23	1333.3	14.8	6821.6	NT	90	462	NT
27	1729.3	11.3	5741.2	7523.2	154	510	668
30	798.6	4.8	2373.4	4599.9	168	498	965
32	333.7	4.6	2022.4	2495.9	73	442	545
33	298.9	7.2	1975.7	2178.5	42	274	303
34	164.4	4.1	1893.9	2123.5	40	457	513
35	357.2	4.5	3452.9	2396.4	79	761	528
36	421.6	4.5	NT	939.3	93	NT	208
37	231.2	4.4	2383.9	2489.3	52	536	560
38	2089.3	28.4	2979.8	NT	73	105	NT

NT = 시험되지 않음

[0521]

[0522] 비교 목적을 위하여, 국제특허출원 공보 WO 02/055083호에 기재된 몇몇 알려진 아데노신 A_{2A} 안타고니스트들도 시험되었다. 수득된 결과들을 하기 표 2에 나타내었다.

[0523] [표 2]

	결합친화성				결합선택성		
WO 02/055083 실시예 번호	hA1-Ki	hA2A-Ki	hA2B-Ki	hA3-Ki	A1/A2a	A2b/A2a	A3/A2a
151	101.5	5.3	276.3	830.8	19	52	156
183	84.1	1.3	231.0	655.6	67	183	519
213	584.5	2.7	270.7	1695.3	216	100	625
217	153.1	2.9	381.7	475.5	53	131	163
247	276.0	3.0	453.8	1461.2	92	151	487

[0524]

[0525] 실시예 151 = 3-(3-아미노벤질)-7-페닐-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민.

[0526] 실시예 183 = 3-(6-메톡시메틸-2-피리딜메틸)-7-(5-메틸-2-푸릴)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민.

[0527] 실시예 213 = 7-(2-푸릴)-3-(6-히드록시메틸-2-피리딜메틸)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5 -아민 하이드로클로라이드.

[0528] 실시예 217 = 7-(2-푸릴)-3-(6-이소부틸옥시메틸-2-피리딜메틸)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민.

[0529] 실시예 247 = 7-(2-푸릴)-3-(6-이소프로폭시메틸-2-피리딜메틸)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민.

[0530] 잠재적인 항-파킨슨병 환자에서의 생체내 활성의 평가: 할로페리돌-유도된 운동저하 모델

[0531] 테오필린(theophylline)과 같은 아데노신 안타고니스트들이 설치류에서 할로페리돌과 같은 도파민 안타고니스트들의 행동 진정 작용들을 역전시킬 수 있음이 이전에 증명되어 왔다(예로서, Mandhane S. N. 등, Adenosine A_2 receptors modulate haloperidol-induced catalepsy in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 328, 135~141 참조, 이는 그 전체내용이 참고문헌으로 본 명세서에 통합된다). 이러한 시도는 잠재적인 항파킨슨병 효과를 갖는 약물들을 스크리닝하는 유효한 방법으로도 여겨진다. 따라서, 쥐들에서 운동적 활성에서의 할로페리돌-유도된 결손을 저지하는 신규 아데노신 안타고니스트들의 능력은 생체 내 및 잠재적인 항파킨슨병 효능 모두를 평가하는데 사용될 수 있다.

[0532] 모든 실험에서 암컷 TO 쥐들(25~30g)을 사용하였다. 동물들을 8개 군으로, 12시간의 광/암 주기(8시간 광)하에, 온도(20±2℃) 및 습도(55±15%) 제어된 환경에서 수용하였다 (우리 크기- 40cm(너비), 40cm(길이), 20cm(높이)). 동물들은 음식에 자유로이 접근하였으며, 실험 사용 전 전달 후 적어도 7일동안 환경적응하도록 하였다.

[0533] 액체의 주사가능한 할로페리돌(예로서, Baker Norton, Harlow, Essex로부터의 1 mL Serenance 앰플들, 이들 각각 할로페리돌 BP 5mg을 함유)을 식염수를 사용하여 0.02mg/mL의 최종 농도로 희석하였다. 시험 화합물들은 전형적으로 8% Tween 중 수성 현탁액으로서 제조되었다. 모든 화합물들은 10mL/kg의 부피로 복강내로 투여되었다.

[0534] 시험 전 1.5시간에, 기본 운동 활성을 적어도 50%까지 감소시키는 투여량인 0.2mg/kg 할로페리돌을 마우스들에 투여하였다. 시험 성분들은 전형적으로 시험 5~60분 전에 투여되었다. 그 후 동물들을 개별적으로 깨끗하고 투명한 폴리카보네이트 우리(20cm(가로), 40cm(길이), 20cm(길이), 평평한 구멍이 뚫린 Perspex 뚜껑) 내로 위치시켰다. 수평적 운동 활성은, 빔(beam) 차단들을 표로 만드는(tabulates), 컴퓨터에 연결된 광전지들(photocells)의 3×6 어레이를 함유하는 프레임 내에 상기 우리들을 위치시켜 결정하였다. 마우스들이 이리저리 돌아다니는 것(explore)을 방해하지않고 1시간 동안 두고, 이 기간 동안 이루어진 빔 차단들의 수를 운동 활성의 기록으로서 제공하고, 이를 통계적 유의차를 위하여 대조구 동물들에 대한 데이타와 비교하였다.

[0535] 본 발명의 다수의 예시된 화합물들을 이 분석으로 시험하고, 수득된 결과들을 하기 표 3에 나타내었다.

[0536] 표 3

	생체내 활성		생체내 활성
실시예 번호	**HaloLMA MED (mg/kg)**	실시예 번호	**HaloLMA MED (mg/kg)**
1	0.3	24	10
2	1	25	3
3	1	27	10
4	3	30	3
5	3	31	1
6	1	32	1
8	3	33	3
9	10	34	1
12	10	36	1-3
14	30	37	1
18	<30	38	10
20	3		

[0537]

[0538] 잠재적인 항-파킨슨병 환자에서의 생체내 활성의 평가: 6-OHDA 모델

[0539] 파킨슨병은 근경직, 진전, 운동의 결핍(hypokinesia) 및 체위 불안정성의 증상에 의해 특징되는 진행성 신경퇴행성 장애이다. PD에서 일차적 결손은 선조체에 투영되는 흑질에서 도파민작동성 뉴런의 손실이라는 것이 한동안 확립되어왔으며, 실제로 줄무늬(striatal) 도파민의 많은 비율이 증상 관찰 전에 손실(약 80-85%)된다. 줄무늬 도파민의 손실은 매끄럽고 잘 코디네이트된(coordinated) 운동을 조절하는 일련의 핵들인 뇌저 신경절의 비정상적 활성을 일으킨다(예로서, Blandini F. 등, Glutamate and Parkinson's Disease. *Mol. Neurobiol.*

1996, 12, 73-94 참조, 이는 그 전체내용이 참고문헌으로 본 명세서에 통합된다). 파킨슨병에서 나타나는 신경화학적 결손은 도파민작동성 신경독소 6-히드록시도파민을, 흑색질줄무늬체 뉴런들의 축색 섬유들 또는 세포체들 중 하나를 함유하는 뇌 영역들 내로 국소 주사함으로써 재생될 수 있다.

[0540] 뇌의 한쪽면에서만 흑색질줄무늬체 경로를 한쪽으로 병소화함으로써, 운동 저해에서의 행동 비대칭성이 관찰된다. 한쪽으로 병소화된 동물들은 여전히 운동성이 있고, 자신을 건사할 수 있으나, 병소화된 부위 상에 남아있는 도파민-민감성 뉴런들은 자극에 초민감하게 되었다. 이는 아포모르핀과 같은 도파민 아고니스트들의 전신 투여 후, 동물들이 병소화 측면에 대해 반대측면(contralateral) 방향으로 현저한 회전을 나타낸 관찰에 의해 증명되었다. 화합물들이 6-OHDA 병소화된 쥐들에서 반대측면 회전을 유도하는 능력이 파킨슨병의 치료에서 약물 효능을 예측하는데 민감한 모델인 것으로 밝혀졌다.

[0541] 모든 시험들에 Charles River로부터 수득된 수컷 Sprague-Dawley 쥐들을 사용하였다. 동물들을 5개 군으로, 12시간의 광/암 주기(8시간 광)하에, 온도(20±2℃) 및 습도(55±15%) 제어된 환경에서 수용하였다. 동물들은 음식에 자유로이 접근하였으며, 실험 사용 전 전달 후 적어도 7일동안 환경적응하도록 하였다.

[0542] 아스코르브산, 데시프라민(desipramine), 6-OHDA 및 아포모르핀을 상업적으로 수득하였다. 6-OHDA는 수술 전에 0.2% 아스코르베이트 중 용액으로서 4mg/mL의 농도로 신선하게 제조하였다. 데시프라민은 따뜻한 식염수에 용해시키고, 1mL/kg의 부피로 투여하였다. 아포모르핀을 0.02% 아스코르베이트에 용해시키고, 2mL/kg의 부피로 투여하였다. 시험 화합물들을 8% Tween에 현탁시키고, 2mL/kg의 부피로 주사하였다.

[0543] 수술 15분 전에, 비도파민 뉴런들에 대한 손상을 방지하기 위하여 노르아드레날린작동성(noradrenergic) 흡수 저해제인 데스피라민(25mg/kg)을 복강내 주사하였다. 동물들을 그 후 마취 챔버 내에 넣고, 산소 및 이소플루란의 혼합물을 사용하여 마취시켰다. 일단 의식을 잃으면, 동물들을 정위뇌수술 프레임(stereotaxic frame)으로 옮기고, 여기에서 마스크를 통해 마취를 유지하였다. 동물들의 머리 최상부를 면도하고 요오드 용액으로 소독하였다. 건조되면, 머리 중심선을 따라 2cm 길이로 절개하고, 피부를 끌어 고정시켜 두개골이 노출되도록 하였다. 그 후 주사 위치 위 두개골에 드릴로 작은 구멍을 내었다. 흑색질줄무늬체 경로를 병소화하기 위하여, 오른쪽 중간 전뇌 번들(bundle) 상부 위치에서 -3.2mm 전후방, -1.5mm 대천문으로부터 중간 측면, 및 경뇌막 아래 7.2mm의 깊이로 주사 캐뉼러를 서서히 하강시켰다. 캐뉼러를 하강시킨지 2분 후, 2 VAL의 6-OHDA를 4분에 걸쳐 0.5μL/분의 속도로 주입시켜, 최종 투여량을 8㎍으로 하였다. 상기 캐뉼러를 서서히 빼내기 전에 확산을 촉진시키기 위하여 추가 5분 동안 제 위치에 두었다. 그 후 피부를 Ethicon W501 Mersilk를 사용하여 봉합하고, 상기 동물을 정위뇌수술 프레임에서 빼내어 그의 원래 우리로 되돌려보냈다. 행동 시험 전에, 이 쥐들이 수술로부터 회복하도록 2주동안 두었다.

[0544] Med Associates, San Diego, USA에 의해 판매되는 것과 같은 8개 스테이션 로터미터 시스템(rotameter system)을 사용하여, 회전 행동을 측정하였다. 각 스테이션은 보울(bowl)의 가장자리를 둘러싸고, 29cm의 높이로 뻗어있는 투명한 Plexiglas 커버 내에 밀폐된 스텐레스 스틸 보울(직경 45cm, 높이 15cm)로 구성되었다. 회전을 평가하기 위하여, 쥐들을 상기 보울 위에 위치된 광학 로터미터에 연결된 스프링 밧줄(tether)에 부착된 천 자켓 내에 위치시키고, 일부(45°) 또는 완전(360°) 회전들로서 왼쪽 또는 오른쪽 중 하나에 대한 운동을 평가하였다. 모든 8개 스테이션들은 데이타를 표로 요약하는 컴퓨터에 연결되어 있다.

[0545] 약물 시험동안 스트레스를 감소시키기 위하여, 쥐들은 연속된 4일에 15분 동안 상기 장치에서 초기 적응되도록 하였다. 시험일에는, 시험 30분 전에 쥐들에게 시험 화합물을 복강내 주사하였다. 시험 바로 전, 동물들에게 아포모르핀의 하위 역치 투여량을 피하주사한 후, 벨트(harness) 내에 위치시키고, 회전 수를 1시간 동안 기록하였다. 상기 시간의 시험동안 완전한 반대측면 회전의 총 횟수는 항파킨슨 약물 효능의 지표로서 제공된다.